

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003656

International filing date: 25 February 2005 (25.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-050934  
Filing date: 26 February 2004 (26.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 April 2005 (14.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

25.02.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年   2 月 2 6 日  
Date of Application:

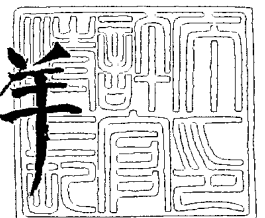
出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 5 0 9 3 4  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 4 - 0 5 0 9 3 4 ]

出   願   人            協和醗酵工業株式会社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   3 月 3 1 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願  
【整理番号】 H16-0104Y1  
【提出日】 平成16年 2月26日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 31/4162 ABE  
A61K 31/4164 ABE  
C07D235/00  
C07D235/02  
C07D235/04  
C07D239/00  
C07D307/00

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 飯田 恭一郎

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 大坪 伸将

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 窪山 剛之

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 新井 仁

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 渡邊 昭彦

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 佐木 真由美

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 檜浦 奈緒子

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 真部 治彦

【発明者】  
【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
【氏名】 高田 英宜

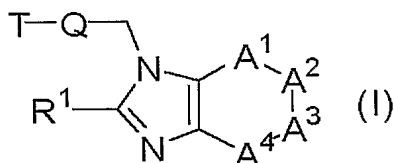
【特許出願人】  
【識別番号】 000001029  
【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社  
【代表者】 松田 譲  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 008187  
【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



〔式中、 $R^1$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、

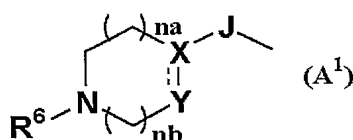
$A^1-A^2-A^3-A^4$  は  $CR^2=CR^3-CR^4=CR^5$ （式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一または異なって、それぞれ前記  $R^1$  と同義である）、 $N=CR^3-CR^4=CR^5$ （式中、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、それぞれ前記と同義である）、 $CR^2=N-CR^4=CR^5$ （式中、 $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=CR^3-N=CR^5$ （式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=CR^3-CR^4=N$ （式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である）、 $N=CR^3-N=CR^5$ （式中、 $R^3$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=N-CR^4=N$ （式中、 $R^2$  及び  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である）または  $N=CR^3-CR^4=N$ （式中、 $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である）を表し、

Qは置換もしくは非置換のフェニレン、置換もしくは非置換のナフチレン、置換もしくは非置換のヘテロアリレンまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の1つの水素原子を除いてできる2価基を表し、

Tは (1) ホルミル、(2) 置換もしくは非置換の低級アルキル、(3) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、(4) 置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、(5) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、(6) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、(7) 置換もしくは非置換のアリール、(8) 置換もしくは非置換のアロイル、(9) 置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）、(10) 置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、

(11) 式 ( $A^1$ )

【化 2】



〔式中、naは0～3の整数を表し、

nbは1～4の整数を表し、

Jは単結合、カルボニルまたは  $-(CH_2)_n-$ （式中、nは1～2の整数を表す）を表し、

$X-Y$ は  $CR^7-CH_2$ （式中、 $R^7$  は水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ホルミル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコシカルボニル、低級アルカノイル、低級シクロアルキルカルボニルまたは低級アルコシカルボニルアミノを表す）または  $C=CH$  を表し、

$R^6$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シク

ロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す]、

(12) 式 (B<sup>1</sup>)

【化 3】



{式中、E---FはCR<sup>9</sup>=CR<sup>10</sup> [式中、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す] または C≡Cを表し、

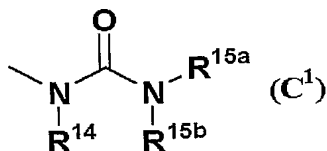
R<sup>8</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す}、

(13) -NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> [式中、R<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>は同一または異なって、水素原子、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）または置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）を表すか、またはR<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する]、

(14) -OR<sup>12</sup> [式中、R<sup>12</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル（該芳香族複素環オキシカルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル（該芳香族複素環スルホニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）または-C(=O)NR<sup>13a</sup>R<sup>13b</sup>（式中、R<sup>13a</sup>及びR<sup>13b</sup>はそれぞれ前記R<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>と同義である）を表す]、

(15) 式 (C<sup>1</sup>)

【化 4】

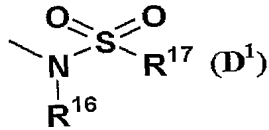


(式中、R<sup>14</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

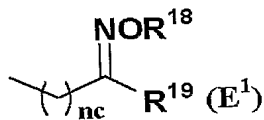
R<sup>15a</sup>及びR<sup>15b</sup>はそれぞれ前記R<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>と同義である)、

(16) 式 (D<sup>1</sup>)

【化 5】

(式中、R<sup>16</sup>は前記R<sup>14</sup>と同義であり、R<sup>17</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)、(17) 式 (E<sup>1</sup>)

【化 6】



〔式中、ncは0～3の整数を表し、

R<sup>18</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、R<sup>19</sup>は前記R<sup>17</sup>と同義である〕、

(18) -C(=A<sup>1</sup>)-OR<sup>20</sup> (式中、A<sup>1</sup>は酸素原子または硫黄原子を表し、R<sup>20</sup>は水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す。但し、A<sup>1</sup>が酸素原子を表す場合は、R<sup>20</sup>は水素原子ではない) または

(19) -C(=A<sup>2</sup>)-NR<sup>21a</sup>R<sup>21b</sup> (式中、A<sup>2</sup>は前記A<sup>1</sup>と同義であり、R<sup>21a</sup>及びR<sup>21b</sup>はそれぞれ前記R<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>と同義である) を表す〕

で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 2】

Tが式 (F<sup>1</sup>)

【化 7】



〔式中、ndは0～3の整数を表し、

R<sup>22a</sup>及びR<sup>22b</sup>は同一または異なって水素原子、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、R<sup>22a</sup>及びR<sup>22b</sup>が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、またはR<sup>22a</sup>及びR<sup>22b</sup>と一緒にあって酸素原子または硫黄原子を表し、

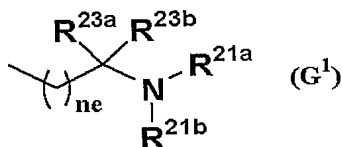
R<sup>20</sup>は前記と同義である。但し、R<sup>22a</sup>及びR<sup>22b</sup>と一緒にあって酸素原子を表す場合は、R<sup>20</sup>は水素原子ではない〕である請求項 1 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤

。

## 【請求項 3】

Tが式 (G<sup>1</sup>)

## 【化 8】

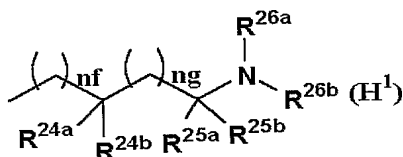


(式中、neは0～3の整数を表し、R<sup>21a</sup>及びR<sup>21b</sup>はそれぞれ前記と同義であり、R<sup>23a</sup>及びR<sup>23b</sup>はそれぞれ前記R<sup>22a</sup>及びR<sup>22b</sup>と同義である)である請求項1記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【請求項 4】

R<sup>21a</sup>及びR<sup>21b</sup>の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 (H<sup>1</sup>)

## 【化 9】

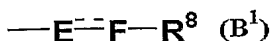


[式中、nfは0～5の整数を表し、ngは0～3の整数を表し、R<sup>24a</sup>、R<sup>24b</sup>、R<sup>25a</sup>及びR<sup>25b</sup>は同一または異なって、水素原子、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)を表すか、R<sup>24a</sup>及びR<sup>24b</sup>ならびに／もしくはR<sup>25a</sup>及びR<sup>25b</sup>が隣接する炭素原子と一緒に becoming 飽和脂肪族環を形成するか、またはR<sup>24a</sup>及びR<sup>24b</sup>ならびに／もしくはR<sup>25a</sup>及びR<sup>25b</sup>が一緒に becoming 酸素原子または硫黄原子を表し、R<sup>26a</sup>及びR<sup>26b</sup>は同一または異なって、水素原子、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)を表すか、R<sup>26a</sup>及びR<sup>26b</sup>が隣接する窒素原子と一緒に becoming 置換もしくは非置換の複素環基を形成するか、またはR<sup>26a</sup>もしくはR<sup>26b</sup>及びR<sup>25a</sup>もしくはR<sup>25b</sup>が、それぞれが隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に becoming 置換もしくは非置換の複素環基を形成する]である請求項3記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【請求項 5】

Tが式 (B<sup>1</sup>)

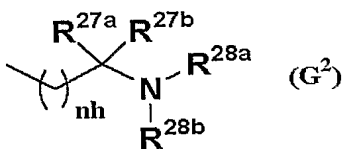
## 【化 10】



(式中、E---F及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である)であり、R<sup>8</sup>が式 (G<sup>2</sup>)



## 【化 1 1】



(式中、nh、R<sup>27a</sup>、R<sup>27b</sup>、R<sup>28a</sup>及びR<sup>28b</sup>は、それぞれ前記nd、R<sup>20a</sup>、R<sup>20b</sup>、R<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>と同義である)である請求項1記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

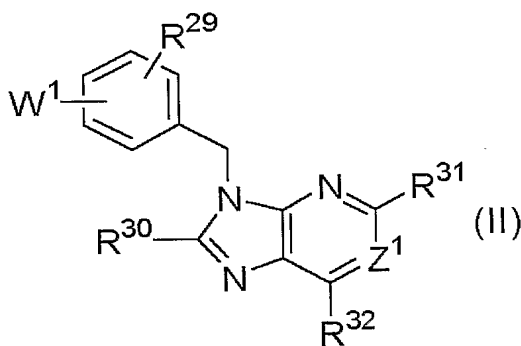
## 【請求項 6】

請求項1～5のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するGPR4受容体拮抗剤。

## 【請求項 7】

式 (II)

## 【化 1 2】



{式中、W<sup>1</sup>は前記Tと同義であり、

Z<sup>1</sup>は窒素原子またはCR<sup>33</sup> [式中、R<sup>33</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く) を表す] を表し、

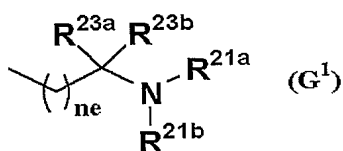
R<sup>29</sup>は水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>及びR<sup>32</sup>は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す} で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【請求項 8】

W<sup>1</sup>が式 (G<sup>1</sup>)

## 【化 1 3】

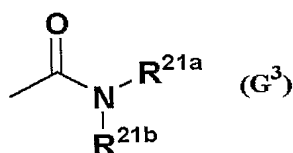


(式中、ne、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{23a}$ 及び $R^{23b}$ はそれぞれ前記と同義である)である請求項7記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【請求項 9】

$W^1$ が式 ( $G^3$ )

## 【化 1 4】

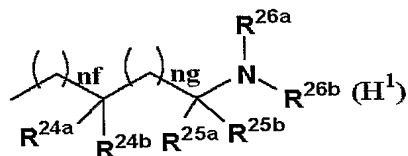


(式中、 $R^{21a}$ 及び $R^{21b}$ はそれぞれ前記と同義である)である請求項7記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【請求項 10】

$R^{21a}$ 及び $R^{21b}$ の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 ( $H^1$ )

## 【化 1 5】

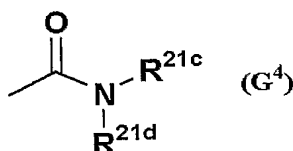


(式中、ne、nf、 $R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{25a}$ 、 $R^{25b}$ 、 $R^{26a}$ 及び $R^{26b}$ はそれぞれ前記と同義である)である請求項8または9記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【請求項 11】

$W^1$ が式 ( $G^4$ )

## 【化 1 6】

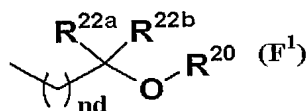


(式中、 $R^{21c}$ 及び $R^{21d}$ は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表すか、または $R^{23c}$ と $R^{23d}$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)である請求項7記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【請求項 12】

$W^1$ が式 ( $F^1$ )

【化 17】



(式中、nd、 $\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{22a}$  及び  $\text{R}^{22b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求項 7 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 13】

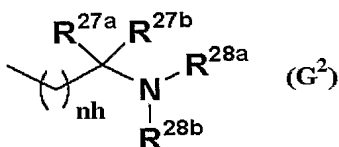
 $\text{W}^1$  が式 ( $\text{B}^1$ )

【化 18】



(式中、 $\text{E} \text{---} \text{F}$  及び  $\text{R}^8$  はそれぞれ前記と同義である) であり、 $\text{R}^8$  が式 ( $\text{G}^2$ )

【化 19】



(式中、nh、 $\text{R}^{27a}$ 、 $\text{R}^{27b}$ 、 $\text{R}^{28a}$  及び  $\text{R}^{28b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求項 7 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 14】

$\text{W}^1$  が  $\text{---} \text{NR}^{11a} \text{R}^{11b}$  (式中、 $\text{R}^{11a}$  及び  $\text{R}^{11b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求項 7 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 15】

$\text{W}^1$  が  $\text{---} \text{NHR}^{11a}$  (式中、 $\text{R}^{11a}$  は前記と同義である) である請求項 7 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

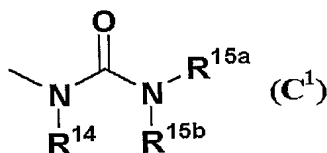
【請求項 16】

$\text{W}^1$  が  $\text{---} \text{NHR}^{11c}$  [式中、 $\text{R}^{11c}$  は置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル (該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない) を表す] である請求項 7 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 17】

 $\text{W}^1$  が式 ( $\text{C}^1$ )

【化 20】

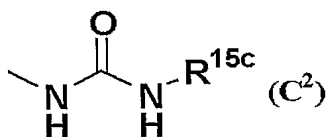


(式中、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15a}$  及び  $\text{R}^{15b}$  はそれぞれ前記と同義である) である請求項 7 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

【請求項 18】

 $\text{W}^1$  が式 ( $\text{C}^2$ )

## 【化 2 1】

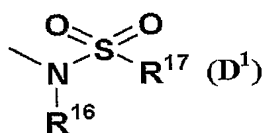


(式中、 $\text{R}^{15c}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)である請求項7記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【請求項 19】

$\text{W}^1$ が式 ( $\text{D}^1$ )

## 【化 2 2】

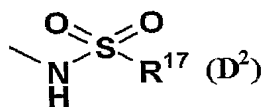


(式中、 $\text{R}^{16}$ 及び $\text{R}^{17}$ はそれぞれ前記と同義である)である請求項7記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【請求項 20】

$\text{W}^1$ が式 ( $\text{D}^2$ )

## 【化 2 3】



(式中、 $\text{R}^{17}$ は前記と同義である)である請求項7記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【請求項 21】

$\text{R}^{29}$ が水素原子である請求項7～20のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【請求項 22】

$\text{R}^{30}$ 、 $\text{R}^{31}$ 及び $\text{R}^{32}$ が同一または異なって置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項7～21のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【請求項 23】

$\text{Z}^1$ が $\text{CR}^{33}$ (式中、 $\text{R}^{33}$ は前記と同義である)である請求項7～22のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【請求項 24】

$\text{Z}^1$ が $\text{CH}$ である請求項7～22のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

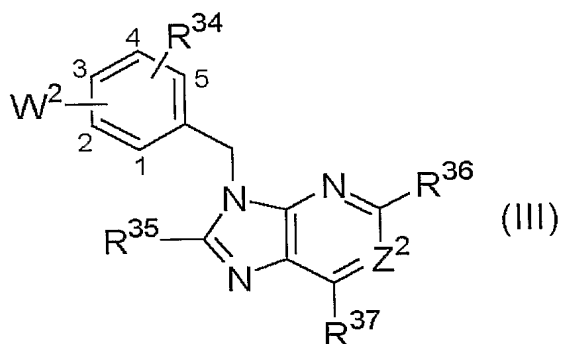
## 【請求項 25】

請求項7～24に記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するGPR4受容体拮抗剤。

## 【請求項 26】

式 (III)

## 【化 2 4】

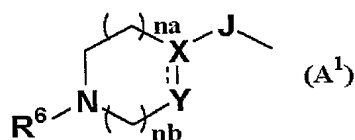


{式中、 $W^2$ はベンゼン環の2位、3位または4位に結合し、(1) ホルミル、  
 (2) 低級アルキルまたは以下の置換基群Aより選ばれる同一のまたは異なる1~3の置換基  
 で置換された低級アルキル [置換基群A: ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、トリフルオ  
 ロメチル、ビニル、スチリル、フェニルエチニル、低級シクロアルキル、低級アルコキシ  
 、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ  
 カルボニル、低級アルカノイル、アリール置換低級アルカノイル、アリール、アリールオ  
 キシ、アラキルオキシ、アロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしく  
 は非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く)]、

- (3) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、
- (4) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル、
- (5) 置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、
- (6) 置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、
- (7) 置換もしくは非置換のアリール、
- (8) 置換もしくは非置換のアロイル、
- (9) 置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く)、
- (10) 置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル (該芳香族複素環カルボニルの芳香  
 族複素環基部分はテトラゾリルではない)、

(11) 式 (A<sup>1</sup>)

## 【化 2 5】



(式中、na、nb、R<sup>6</sup>、J及びX---Yはそれぞれ前記と同義である)、

(12) 式 (B<sup>1</sup>)

## 【化 2 6】



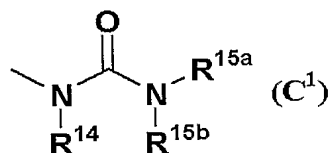
(式中、E—F及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である)、

(13) —NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> (式中、R<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>はそれぞれ前記と同義である)、

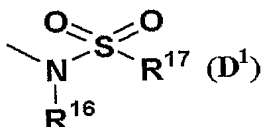
(14) —OR<sup>12</sup> (式中、R<sup>12</sup>は前記と同義である)、

(15) 式 (C<sup>1</sup>)

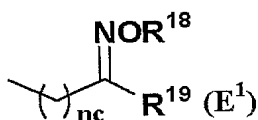
【化 27】

(式中、 $R^{14}$ 、 $R^{15a}$  及び  $R^{15b}$  はそれぞれ前記と同義である)、(16) 式 ( $D^1$ )

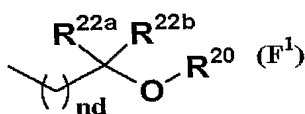
【化 28】

(式中、 $R^{16}$  及び  $R^{17}$  はそれぞれ前記と同義である)、(17) 式 ( $E^1$ )

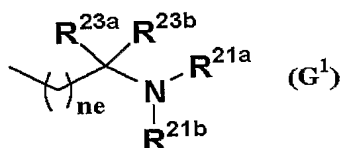
【化 29】

(式中、nc、 $R^{18}$  及び  $R^{19}$  はそれぞれ前記と同義である)、(18) 式 ( $F^1$ )

【化 30】

(式中、nd、 $R^{20}$ 、 $R^{22a}$ 、 $R^{22b}$  はそれぞれ前記と同義である)、あるいは(19) 式 ( $G^1$ )

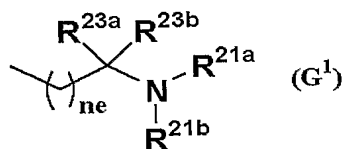
【化 31】



(式中、ne、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{23a}$  及び  $R^{23b}$  はそれぞれと同義である)を表し、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$  及び  $Z^2$  は、それぞれ前記  $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$  及び  $Z^1$  と同義である。但し、(1)  $R^{34}$  が置換もしくは非置換の低級アルコキシであり、 $W^2$  が  $-OR^{12}$  (式中、 $R^{12}$  は前記と同義である)である場合、 $R^{12}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル及び置換もしくは非置換の低級シクロアルキルではなく、

(2)  $Z^2$  が窒素原子であり、 $R^{34}$  が水素原子、ハロゲン、アミノ、シアノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシであり、 $W^2$  が式 ( $G^1$ )

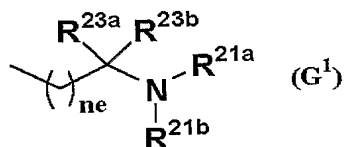
## 【化 3 2】



(式中、ne、 $\text{R}^{21a}$ 、 $\text{R}^{21b}$ 、 $\text{R}^{23a}$ 及び $\text{R}^{23b}$ はそれぞれ前記と同義である)であり、neが0であり、 $\text{R}^{23a}$ 及び $\text{R}^{23b}$ が一緒になって酸素原子を表す場合、 $\text{R}^{21a}$ 及び $\text{R}^{21b}$ は水素原子、低級アルキル、低級シクロアルキル、低級アルキル置換低級シクロアルキル、アリール、低級アルキル置換アリール及びハロゲン置換アリールではなく、

(3)  $\text{Z}^2$ が $\text{CR}^{3a}$  (式中、 $\text{R}^{3a}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルを表す)であり、 $\text{R}^{3a}$ がハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルであり、 $\text{W}^2$ が式 (G<sup>1</sup>)

## 【化 3 3】



(式中、ne、 $\text{R}^{21a}$ 、 $\text{R}^{21b}$ 、 $\text{R}^{23a}$ 及び $\text{R}^{23b}$ はそれぞれ前記と同義である)であり、neが0であり、 $\text{R}^{23a}$ 及び $\text{R}^{23b}$ が一緒になって酸素原子である場合、 $\text{R}^{21a}$ 及び $\text{R}^{21b}$ は水素原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級シクロアルキル置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級シクロアルキル、ハロゲン置換低級シクロアルキル、低級シクロアルキル置換低級シクロアルキル、低級アルコキシ置換低級シクロアルキル、アリール、ハロゲン置換アリール、低級シクロアルキル置換アリール、低級アルコキシ置換アリール、アラルキル、ハロゲン置換アラルキル、低級シクロアルキル置換アラルキル及び低級アルコキシ置換アラルキルではない} で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 2 7】

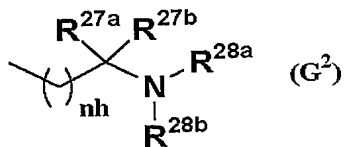
$\text{W}^2$ が式 (B<sup>1</sup>)

## 【化 3 4】



(式中、E---F及び $\text{R}^8$ はそれぞれ前記と同義である)であり、 $\text{R}^8$ が式 (G<sup>2</sup>)

## 【化 3 5】

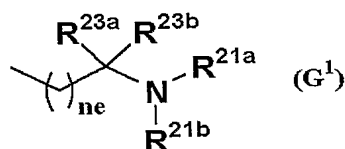


(式中、nh、 $\text{R}^{27a}$ 、 $\text{R}^{27b}$ 、 $\text{R}^{28a}$ 及び $\text{R}^{28b}$ はそれぞれ前記と同義である)である請求項 2 6 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 2 8】

$\text{W}^2$ が式 (G<sup>1</sup>)

## 【化 3 6】

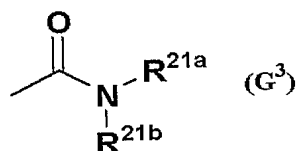


(式中、ne、 $\text{R}^{21\text{a}}$ 、 $\text{R}^{21\text{b}}$ 、 $\text{R}^{23\text{a}}$ 及び $\text{R}^{23\text{b}}$ はそれぞれと同義である)である請求項 26 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 29】

$\text{W}^2$ が式 ( $\text{G}^3$ )

## 【化 3 7】

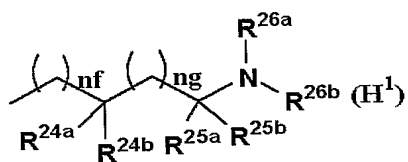


(式中、 $\text{R}^{21\text{a}}$ 及び $\text{R}^{21\text{b}}$ はそれぞれ前記と同義である)である請求項 26 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 30】

$\text{R}^{21\text{a}}$ 及び $\text{R}^{21\text{b}}$ の両方またはいずれか一方が $\delta$ 、同一または異なって式 ( $\text{H}^1$ )

## 【化 3 8】

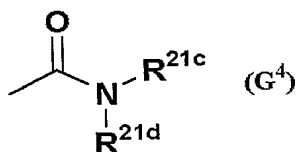


(式中、nf、ng、 $\text{R}^{24\text{a}}$ 、 $\text{R}^{24\text{b}}$ 、 $\text{R}^{25\text{a}}$ 、 $\text{R}^{25\text{b}}$ 、 $\text{R}^{26\text{a}}$ 及び $\text{R}^{26\text{b}}$ はそれぞれ前記と同義である)である請求項 28 または 29 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 31】

$\text{W}^2$ が式 ( $\text{G}^4$ )

## 【化 3 9】



(式中、 $\text{R}^{21\text{c}}$ 及び $\text{R}^{21\text{d}}$ はそれぞれ前記と同義である)である請求項 26 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 32】

$\text{W}^2$ が $\text{---NR}^{11\text{a}}\text{R}^{11\text{b}}$  (式中、 $\text{R}^{11\text{a}}$ 及び $\text{R}^{11\text{b}}$ はそれぞれ前記と同義である)である請求項 26 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 33】

$\text{W}^2$ が $\text{---NHR}^{11\text{a}}$  (式中、 $\text{R}^{11\text{a}}$ は前記と同義である)である請求項 26 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 34】

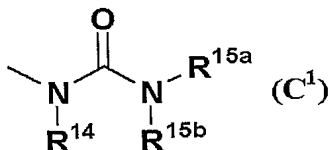


W<sup>2</sup>が式 (C<sup>1</sup>) (式中、R<sup>14</sup>は前記と同義である) である請求項 26 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 35】

W<sup>2</sup>が式 (C<sup>1</sup>)

【化 40】

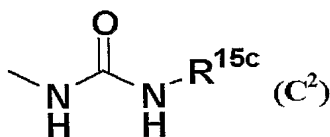


(式中、R<sup>14</sup>、R<sup>15a</sup>及びR<sup>15b</sup>はそれぞれ前記と同義である) である請求項 26 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 36】

W<sup>2</sup>が式 (C<sup>2</sup>)

【化 41】

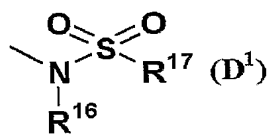


(式中、R<sup>15c</sup>は前記と同義である) である請求項 26 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 37】

W<sup>2</sup>が式 (D<sup>1</sup>)

【化 42】

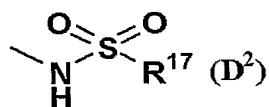


(式中、R<sup>16</sup>及びR<sup>17</sup>はそれぞれ前記と同義である) である請求項 26 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 38】

W<sup>2</sup>が式 (D<sup>2</sup>)

【化 43】



(式中、R<sup>17</sup>は前記と同義である) である請求項 26 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 39】

R<sup>34</sup>が水素原子である請求項 26 ~ 38 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 40】

R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>及びR<sup>37</sup>が同一または異なって置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項 26 ~ 39 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 4 1】

$Z^2$ が $CR^{33}$ （式中、 $R^{33}$ は前記と同義である）である請求項 2 6 ～ 4 0 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 4 2】

$Z^2$ がCHである請求項 2 6 ～ 4 0 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 4 3】

請求項 2 6 ～ 4 2 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

## 【請求項 4 4】

請求項 2 6 ～ 4 2 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するGPR4受容体拮抗剤。

## 【請求項 4 5】

請求項 2 6 ～ 4 2 のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤等に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

好中球は、炎症部位に浸潤し、スーパーオキシドアニオン、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF) -  $\alpha$  等を産生し、炎症を促進する作用を有している。慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、関節炎、敗血症、虚血再還流障害、肺繊維症等の種々の炎症性疾患で好中球の関与が示唆されている [ラボラトリー・インベスティゲーション (Laboratory Investigation)、2000年、80巻、p.617-653]。好中球の浸潤は、好中球遊走因子により誘導される。従って、好中球遊走因子の産生及び、好中球の浸潤を抑制することが、これらの疾患の治療に重要であると思われる。

## 【0003】

GPR4は、G蛋白質共役型レセプター蛋白質 (以下、GPCRと略す) であり、脂質であるスフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) やリゾホスファチジルコリン (LPC) と結合し、シグナルを伝達すること及びGPR4発現細胞の遊走を誘導することが報告されている [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、2001年、276巻、p.41325-41335]。

## 【0004】

一方、二環性複素環化合物としては、血圧降下作用を有するベンズアゾール誘導体 (特許文献1、2参照)、ベンゾイミダゾール誘導体 (特許文献3、4参照)、インドール誘導体 (特許文献5、6、7参照)、ベンゾフラン誘導体 (特許文献8、9、10参照) 及び抗頭痛作用を有するインドールまたはベンゾフラン誘導体 (特許文献11参照) が知られている。

【特許文献1】特開平6-73051号公報

【特許文献2】欧州特許出願公開第520723号明細書

【特許文献3】欧州特許出願公開第560330号明細書

【特許文献4】特開平4-360874号公報

【特許文献5】米国特許出願公開第5151435号明細書

【特許文献6】欧州特許出願公開第520724号明細書

【特許文献7】欧州特許出願公開第429257号明細書

【特許文献8】欧州特許出願公開第546449号明細書

【特許文献9】欧州特許出願公開第514197号明細書

【特許文献10】米国特許出願公開第5789415号明細書

【特許文献11】国際公開第93/23396号パンフレット

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

本発明の目的は、二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤等を提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

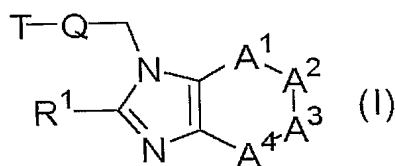
## 【0006】

本発明は、以下の (1) ~ (45) に関する。

(1) 式 (I)

## 【0007】

## 【化 4 4】



## 【0008】

〔式中、 $R^1$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、

$A^1-A^2-A^3-A^4$  は  $CR^2=CR^3-CR^4=CR^5$ （式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は同一または異なって、それぞれ前記  $R^1$  と同義である）、 $N=CR^3-CR^4=CR^5$ （式中、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は、それぞれ前記と同義である）、 $CR^2=N-CR^4=CR^5$ （式中、 $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=CR^3-N=CR^5$ （式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=CR^3-CR^4=N$ （式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である）、 $N=CR^3-N=CR^5$ （式中、 $R^3$  及び  $R^5$  はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^2=N-CR^4=N$ （式中、 $R^2$  及び  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である）または  $N=CR^3-CR^4=N$ （式中、 $R^3$  及び  $R^4$  はそれぞれ前記と同義である）を表し、

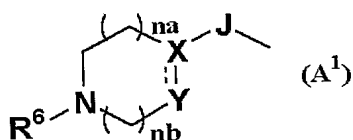
$Q$  は置換もしくは非置換のフェニレン、置換もしくは非置換のナフチレン、置換もしくは非置換のヘテロアリレンまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の1つの水素原子を除いてできる2価基を表し、

$T$  はホルミル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、

式 ( $A^1$ )

## 【0009】

## 【化 4 5】



## 【0010】

〔式中、 $na$  は0~3の整数を表し、

$nb$  は1~4の整数を表し、

$J$  は単結合、カルボニルまたは  $-(CH_2)_n-$ （式中、 $n$  は1~2の整数を表す）を表し、

$X-Y$  は  $CR^7-CH_2$ （式中、 $R^7$  は水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ホルミル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級シクロアルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルアミノを表す）または  $C=CH$  を表し、

$R^6$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す〕、

式 (B<sup>1</sup>)

【0011】

【化46】

—E<sup>—</sup>F—R<sup>8</sup> (B<sup>1</sup>)

【0012】

{式中、E<sup>—</sup>FはCR<sup>9</sup>=CR<sup>10</sup> [式中、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す] または C≡Cを表し、

R<sup>8</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す}、

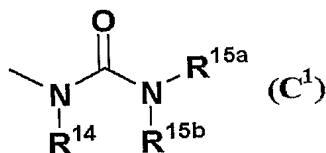
—NR<sup>11a</sup>R<sup>11b</sup> [式中、R<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>は同一または異なって、水素原子、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）または置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）を表すか、またはR<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する]、

—OR<sup>12</sup> [式中、R<sup>12</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル（該芳香族複素環オキシカルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル（該芳香族複素環スルホニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）または—C(=O)NR<sup>13a</sup>R<sup>13b</sup>（式中、R<sup>13a</sup>及びR<sup>13b</sup>はそれぞれ前記R<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>と同義である）を表す]、

式 (C<sup>1</sup>)

【0013】

【化47】



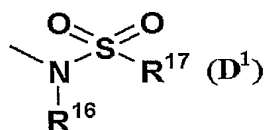
【0014】

(式中、R<sup>14</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

$R^{15a}$  及び  $R^{15b}$  はそれぞれ前記  $R^{11a}$  及び  $R^{11b}$  と同義である)、  
式 (D<sup>1</sup>)

【0015】

【化48】



【0016】

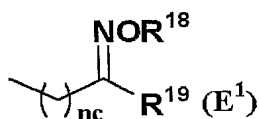
(式中、 $R^{16}$  は前記  $R^{14}$  と同義であり、

$R^{17}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)、

式 (E<sup>1</sup>)

【0017】

【化49】



【0018】

[式中、ncは0~3の整数を表し、

$R^{18}$  は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、 $R^{19}$  は前記  $R^{17}$  と同義である]、

$-C(=A^1)-OR^{20}$  (式中、 $A^1$  は酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^{20}$  は水素原子、低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表す。但し、 $A^1$  が酸素原子を表す場合は、 $R^{20}$  は水素原子ではない) または

$-C(=A^2)-NR^{21a}R^{21b}$  (式中、 $A^2$  は前記  $A^1$  と同義であり、 $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  はそれぞれ前記  $R^{11a}$  及び  $R^{11b}$  と同義である) を表す]

で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(2) Tが式 (F<sup>1</sup>)

【0019】

【化50】



【0020】

[式中、ndは0~3の整数を表し、

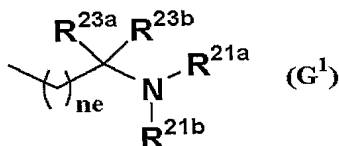
$R^{22a}$  及び  $R^{22b}$  は同一または異なって水素原子、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、

置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 $R^{22a}$  及び  $R^{22b}$  が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、または  $R^{22a}$  及び  $R^{22b}$  が一緒にあって酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^{20}$  は前記と同義である。但し、 $R^{22a}$  及び  $R^{22b}$  が一緒にあって酸素原子を表す場合は、 $R^{20}$  は水素原子ではない] である前記 (1) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(3) Tが式 ( $G^1$ )

【0021】

【化51】



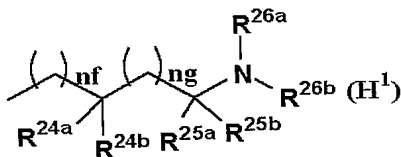
【0022】

(式中、neは0～3の整数を表し、 $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  はそれぞれ前記と同義であり、 $R^{23a}$  及び  $R^{23b}$  はそれぞれ前記  $R^{22a}$  及び  $R^{22b}$  と同義である) である前記 (1) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(4)  $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 ( $H^1$ )

【0023】

【化52】



【0024】

[式中、nfは0～5の整数を表し、

ngは0～3の整数を表し、

$R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{25a}$  及び  $R^{25b}$  は同一または異なって、水素原子、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 $R^{24a}$  及び  $R^{24b}$  ならびに／もしくは  $R^{25a}$  及び  $R^{25b}$  が隣接する炭素原子と一緒にあって飽和脂肪族環を形成するか、または  $R^{24a}$  及び  $R^{24b}$  ならびに／もしくは  $R^{25a}$  及び  $R^{25b}$  が一緒にあって酸素原子または硫黄原子を表し、

$R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  は同一または異なって、水素原子、ホルミル、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表すか、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  が隣接する窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成するか、または  $R^{26a}$  もしくは  $R^{26b}$  及び  $R^{25a}$  もしくは  $R^{25b}$  が、それぞれが隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の複素環基を形成する] である前記 (3) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(5) Tが式 ( $B^1$ )

【0025】

【化53】

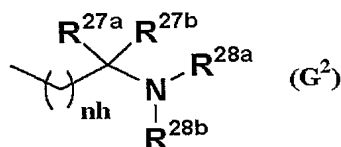


【0026】

(式中、E---F及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である) であり、R<sup>8</sup>が式 (G<sup>2</sup>)

【0027】

【化54】



【0028】

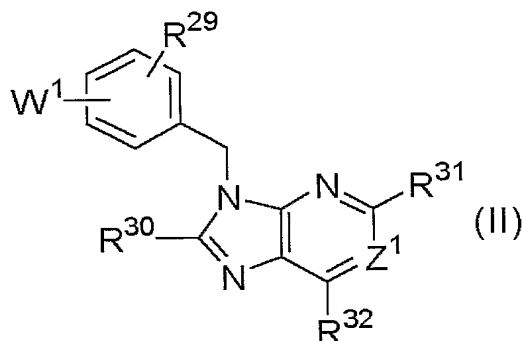
(式中、nh、R<sup>27a</sup>、R<sup>27b</sup>、R<sup>28a</sup>及びR<sup>28b</sup>は、それぞれ前記nd、R<sup>20a</sup>、R<sup>20b</sup>、R<sup>11a</sup>及びR<sup>11b</sup>と同義である) である前記 (1) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(6) 前記 (1) ~ (5) のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するGPR4受容体拮抗剤。

(7) 式 (II)

【0029】

【化55】



【0030】

{式中、W<sup>1</sup>は前記Tと同義であり、

Z<sup>1</sup>は窒素原子またはCR<sup>33</sup> [式中、R<sup>33</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基 (テトラゾリルを除く) を表す] を表し、

R<sup>29</sup>は水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>及びR<sup>32</sup>は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環

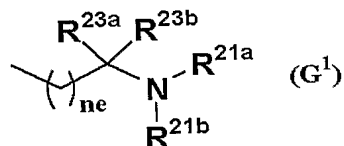


基を表す} で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(8)  $W^1$  が式 ( $G^1$ )

【0031】

【化56】



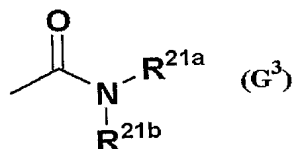
【0032】

(式中、ne、 $R^{21a}$ 、 $R^{21b}$ 、 $R^{23a}$  及び  $R^{23b}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (7) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(9)  $W^1$  が式 ( $G^3$ )

【0033】

【化57】



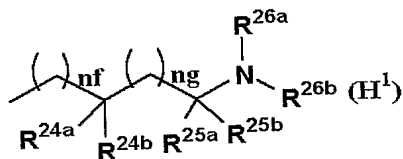
【0034】

(式中、 $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (7) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(10)  $R^{21a}$  及び  $R^{21b}$  の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 ( $H^1$ )

【0035】

【化58】



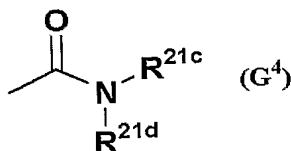
【0036】

(式中、ne、nf、 $R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{25a}$ 、 $R^{25b}$ 、 $R^{26a}$  及び  $R^{26b}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (8) または (9) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(11)  $W^1$  が式 ( $G^4$ )

【0037】

【化59】



【0038】

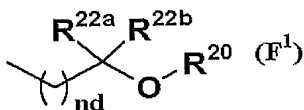
(式中、 $R^{21c}$  及び  $R^{21d}$  は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを

表すか、または $R^{23c}$ と $R^{23d}$ が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)である前記(7)記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(12)  $W^1$ が式( $F^1$ )

【0039】

【化60】



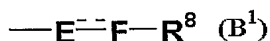
【0040】

(式中、 $nd$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{22a}$ 及び $R^{22b}$ はそれぞれ前記と同義である)である前記(7)記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(13)  $W^1$ が式( $B^1$ )

【0041】

【化61】

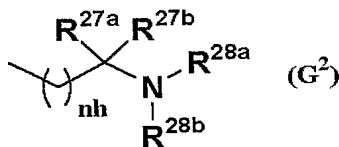


【0042】

(式中、 $E=F$ 及び $R^8$ はそれぞれ前記と同義である)であり、 $R^8$ が式( $G^2$ )

【0043】

【化62】



【0044】

(式中、 $nh$ 、 $R^{27a}$ 、 $R^{27b}$ 、 $R^{28a}$ 及び $R^{28b}$ はそれぞれ前記と同義である)である前記(7)記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(14)  $W^1$ が $-NR^{11a}R^{11b}$  (式中、 $R^{11a}$ 及び $R^{11b}$ はそれぞれ前記と同義である)である前記(7)記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

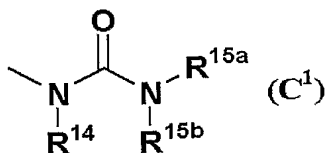
(15)  $W^1$ が $-NHR^{11a}$  (式中、 $R^{11a}$ は前記と同義である)である前記(7)記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(16)  $W^1$ が $-NHR^{11c}$  [式中、 $R^{11c}$ は置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル(該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない)を表す]である前記(7)記載の好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

(17)  $W^1$ が式( $C^1$ )

【0045】

【化63】



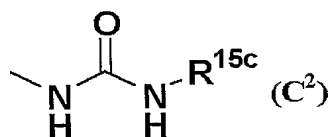
【0046】

(式中、 $R^{14}$ 、 $R^{15a}$  及び  $R^{15b}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (7) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(18)  $W^1$  が式 (C<sup>2</sup>)

【0047】

【化64】



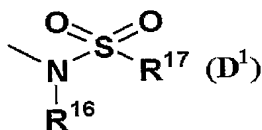
【0048】

(式中、 $R^{15c}$  は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す) である前記 (7) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(19)  $W^1$  が式 (D<sup>1</sup>)

【0049】

【化65】



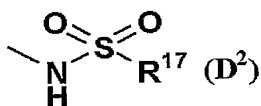
【0050】

(式中、 $R^{16}$  及び  $R^{17}$  はそれぞれ前記と同義である) である前記 (7) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(20)  $W^1$  が式 (D<sup>2</sup>)

【0051】

【化66】



【0052】

(式中、 $R^{17}$  は前記と同義である) である前記 (7) 記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(21)  $R^{29}$  が水素原子である前記 (7) ~ (20) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(22)  $R^{30}$ 、 $R^{31}$  及び  $R^{32}$  が同一または異なって置換もしくは非置換の低級アルキルである前記 (7) ~ (21) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(23)  $Z^1$  が  $CR^{33}$  (式中、 $R^{33}$  は前記と同義である) である前記 (7) ~ (22) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

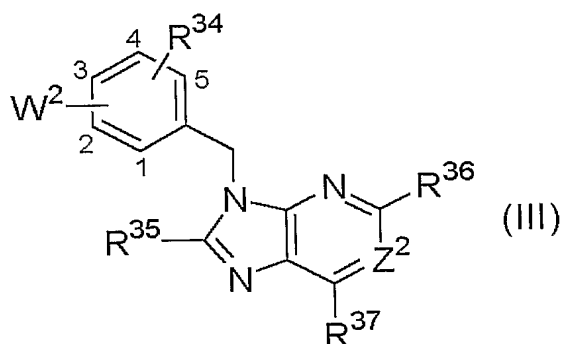
(24)  $Z^1$  が CH である前記 (7) ~ (22) のいずれかに記載の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤。

(25) 前記 (7) ~ (24) に記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する GPR4 受容体拮抗剤。

(26) 式 (III)

【0053】

## 【化67】

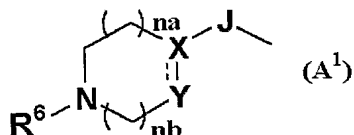


## 【0054】

〔式中、 $W^2$ はベンゼン環の2位、3位または4位に結合し、ホルミル、低級アルキルまたは以下の置換基群Aより選ばれる同一のまたは異なる1~3の置換基で置換された低級アルキル〔置換基群A：ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、トリフルオロメチル、ビニル、スチリル、フェニルエチニル、低級シクロアルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシ置換低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アリール置換低級アルカノイル、アリール、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アロイル、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）〕、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル（該芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分はテトラゾリルではない）、式（A<sup>1</sup>）

## 【0055】

## 【化68】



## 【0056】

（式中、 $na$ 、 $nb$ 、 $R^6$ 、 $J$ 及び $X$ --- $Y$ はそれぞれ前記と同義である）、

式（B<sup>1</sup>）

## 【0057】

## 【化69】



## 【0058】

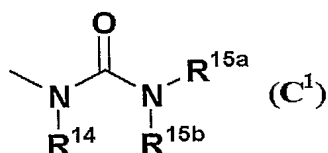
（式中、 $E$ --- $F$ 及び $R^8$ はそれぞれ前記と同義である）、  
 $-NR^{11a}R^{11b}$ （式中、 $R^{11a}$ 及び $R^{11b}$ はそれぞれ前記と同義である）、

$-\text{OR}^{12}$  (式中、 $\text{R}^{12}$  は前記と同義である)、

式 (C<sup>1</sup>)

【0059】

【化70】



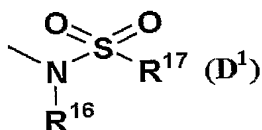
【0060】

(式中、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15a}$  及び  $\text{R}^{15b}$  はそれぞれ前記と同義である)、

式 (D<sup>1</sup>)

【0061】

【化71】



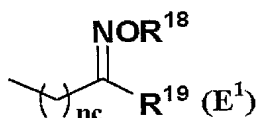
【0062】

(式中、 $\text{R}^{16}$  及び  $\text{R}^{17}$  はそれぞれ前記と同義である)、

式 (E<sup>1</sup>)

【0063】

【化72】



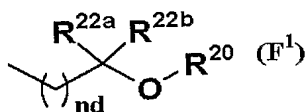
【0064】

(式中、nc、 $\text{R}^{18}$  及び  $\text{R}^{19}$  はそれぞれ前記と同義である)、

式 (F<sup>1</sup>)

【0065】

【化73】



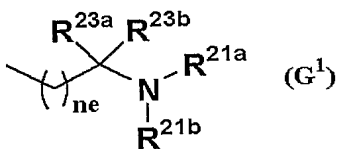
【0066】

(式中、nd、 $\text{R}^{20}$ 、 $\text{R}^{22a}$ 、 $\text{R}^{22b}$  はそれぞれ前記と同義である)、あるいは

式 (G<sup>1</sup>)

【0067】

【化 7 4】

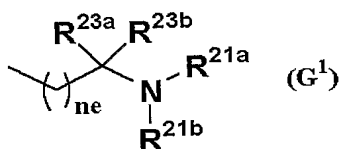


【0068】

(式中、ne、R<sup>21a</sup>、R<sup>21b</sup>、R<sup>23a</sup>及びR<sup>23b</sup>はそれぞれと同義である)を表し、R<sup>34</sup>、R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>及びZ<sup>2</sup>は、それぞれ前記R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>及びZ<sup>1</sup>と同義である。但し、R<sup>34</sup>が置換もしくは非置換の低級アルコキシであり、W<sup>2</sup>が-OR<sup>12</sup> (式中、R<sup>12</sup>は前記と同義である)である場合、R<sup>12</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル及び置換もしくは非置換の低級シクロアルキルではなく、Z<sup>2</sup>が窒素原子であり、R<sup>34</sup>が水素原子、ハロゲン、アミノ、シアノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシであり、W<sup>2</sup>が式 (G<sup>1</sup>)

【0069】

【化 7 5】

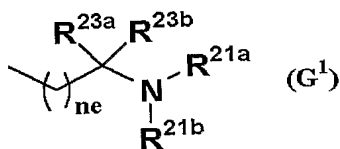


【0070】

(式中、ne、R<sup>21a</sup>、R<sup>21b</sup>、R<sup>23a</sup>及びR<sup>23b</sup>はそれぞれ前記と同義である)であり、neが0であり、R<sup>23a</sup>及びR<sup>23b</sup>が一緒になって酸素原子を表す場合、R<sup>21a</sup>及びR<sup>21b</sup>は水素原子、低級アルキル、低級シクロアルキル、低級アルキル置換低級シクロアルキル、アリール、低級アルキル置換アリール及びハロゲン置換アリールではなく、Z<sup>2</sup>がCR<sup>33a</sup> (式中、R<sup>33a</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルを表す)であり、R<sup>34</sup>がハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルであり、W<sup>2</sup>が式 (G<sup>1</sup>)

【0071】

【化 7 6】



【0072】

(式中、ne、R<sup>21a</sup>、R<sup>21b</sup>、R<sup>23a</sup>及びR<sup>23b</sup>はそれぞれ前記と同義である)であり、neが0であり、R<sup>23a</sup>及びR<sup>23b</sup>が一緒になって酸素原子である場合、R<sup>21a</sup>及びR<sup>21b</sup>は水素原子、低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級シクロアルキル置換低級アルキル、低級アルコキシ置換低級アルキル、低級シクロアルキル、ハロゲン置換低級シクロアルキル、低級シクロアルキル置換低級シクロアルキル、低級アルコキシ置換低級シクロアルキル、アリール、ハロゲン置換アリール、低級シクロアルキル置換アリール、低級アルコキシ置換ア

リール、アラルキル、ハロゲン置換アラルキル、低級シクロアルキル置換アラルキル及び低級アルコキシ置換アラルキルではないで表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(27)  $W^2$  が式 (B<sup>1</sup>)

【0073】

【化77】

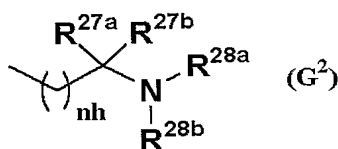
—E—F—R<sup>8</sup> (B<sup>1</sup>)

【0074】

(式中、E—F及びR<sup>8</sup>はそれぞれ前記と同義である) であり、R<sup>8</sup>が式 (G<sup>2</sup>)

【0075】

【化78】



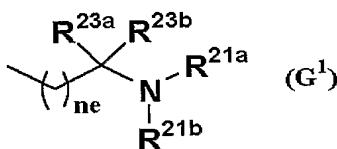
【0076】

(式中、nh、R<sup>27a</sup>、R<sup>27b</sup>、R<sup>28a</sup>及びR<sup>28b</sup>はそれぞれ前記と同義である) である前記 (26) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(28)  $W^2$  が式 (G<sup>1</sup>)

【0077】

【化79】



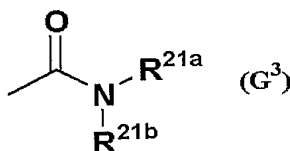
【0078】

(式中、ne、R<sup>21a</sup>、R<sup>21b</sup>、R<sup>23a</sup>及びR<sup>23b</sup>はそれぞれと同義である) である前記 (26) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(29)  $W^2$  が式 (G<sup>3</sup>)

【0079】

【化80】



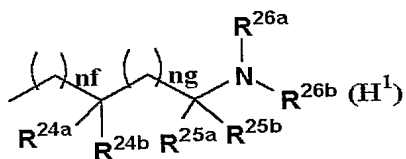
【0080】

(式中、R<sup>21a</sup>及びR<sup>21b</sup>はそれぞれ前記と同義である) である前記 (26) 記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(30) R<sup>21a</sup>及びR<sup>21b</sup>の両方またはいずれか一方が、同一または異なって式 (H<sup>1</sup>)

【0081】

## 【化 8 1】



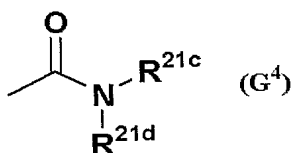
## 【0082】

(式中、nf、ng、 $R^{24a}$ 、 $R^{24b}$ 、 $R^{25a}$ 、 $R^{25b}$ 、 $R^{26a}$ 及び $R^{26b}$ はそれぞれ前記と同義である)である前記(28)または(29)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(31)  $W^2$ が式( $G^4$ )

## 【0083】

## 【化 8 2】



## 【0084】

(式中、 $R^{21c}$ 及び $R^{21d}$ はそれぞれ前記と同義である)である前記(26)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(32)  $W^2$ が $-NR^{11a}R^{11b}$ (式中、 $R^{11a}$ 及び $R^{11b}$ はそれぞれ前記と同義である)である前記(26)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

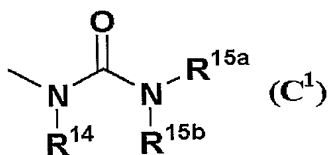
(33)  $W^2$ が $-NHR^{11a}$ (式中、 $R^{11a}$ は前記と同義である)である前記(26)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(34)  $W^2$ が $-NHR^{11c}$ (式中、 $R^{11c}$ は前記と同義である)である前記(26)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(35)  $W^2$ が式( $C^1$ )

## 【0085】

## 【化 8 3】



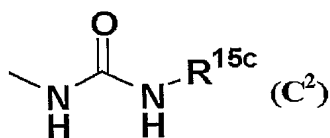
## 【0086】

(式中、 $R^{14}$ 、 $R^{15a}$ 及び $R^{15b}$ はそれぞれ前記と同義である)である前記(26)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(36)  $W^2$ が式( $C^2$ )

## 【0087】

## 【化 8 4】



## 【0088】

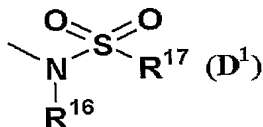


(式中、 $R^{15c}$ は前記と同義である)である前記(26)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(37)  $W^2$ が式(D<sup>1</sup>)

【0089】

【化85】



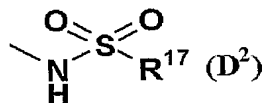
【0090】

(式中、 $R^{16}$ 及び $R^{17}$ はそれぞれ前記と同義である)である前記(26)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(38)  $W^2$ が式(D<sup>2</sup>)

【0091】

【化86】



【0092】

(式中、 $R^{17}$ は前記と同義である)である前記(26)記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(39)  $R^{34}$ が水素原子である前記(26)～(38)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(40)  $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 及び $R^{37}$ が同一または異なって置換もしくは非置換の低級アルキルである前記(26)～(39)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(41)  $Z^2$ が $CR^{33}$ (式中、 $R^{33}$ は前記と同義である)である前記(26)～(40)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(42)  $Z^2$ が $CH$ である前記(26)～(40)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(43) 前記(26)～(42)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(44) 前記(26)～(42)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するGPR4受容体拮抗剤。

(45) 前記(26)～(42)のいずれかに記載の二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び/または治療剤。

【発明を実施するための最良の形態】

【0093】

以下、式(I)、(II)、(III)または(IV)で表される化合物を化合物(I)、(II)、(III)または(IV)という。他の式番号の化合物についても同様である。

化合物(I)、(II)、(III)及び(IV)の各基の定義において、

ハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。

低級アルキルとしては、例えば直鎖状または分岐状の炭素数1～6のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

【0094】

低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカル

ボニルアミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ及び低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

低級アルコキシ置換低級アルキルにおける低級アルコキシ部分は前記低級アルコキシと同義であり、低級アルコキシ置換低級アルキルにおける低級アルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子を1つ除去したものと同義である。

#### 【0095】

低級シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3～10の単環性、二環性または三環性のシクロアルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[3.2.1]オクタニル、アダマンチル等が挙げられる。

低級シクロアルキルカルボニルの低級シクロアルキル部分は前記低級シクロアルキルと同義である。

#### 【0096】

低級アルケニルとしては、例えば直鎖状または分岐状の炭素数2～6のアルケニルが挙げられ、より具体的にはビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、4-ヘキセニル等が挙げられる。

スチリルとしては、1-フェニルビニル及び2-フェニルビニルが挙げられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖状または分岐状の炭素数2～6のアルキニルが挙げられ、より具体的にはエチニル、プロパルギル、3-ブチニル、3-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル等が挙げられる。

#### 【0097】

飽和脂肪族環としては、例えば炭素数 3～8 の飽和脂肪族環、より具体的にはシクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等が挙げられる。

アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリールが挙げられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等が挙げられる。

#### 【0098】

アリールオキシ、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル及びアロイルのアリール部分は前記アリールと同義である。

アラルキル及びアラルキルオキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、アルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子を1つ除去したものと同義である。

フェニレンはフェニルから水素原子を1つ除去したものと同義である。

#### 【0099】

ナフチレンはナフチルから水素原子を1つ除去したものと同義である。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、トリアジニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピリドニル等が挙げられる。

#### 【0100】

芳香族複素環カルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル及び芳香族複素環スルホニルの芳香族複素環基部分は前記芳香族複素環基と同義である。

ヘテロアリレンは前記芳香族複素環基から水素原子を1つ除去したものと同義である。

脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等が挙げられ、より具体的にはピロリジニル、ピロリドニル、ピ

ペリジノ、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペリジノ、ホモピペリジル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル等が挙げられる。

#### 【0101】

脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の1つの水素原子を除いてできる2価基の脂環式複素環基部分は前記脂環式複素環基と同義である。

隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、隣接する窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基、隣接する窒素原子と一緒に形成される芳香族複素環基等が挙げられ、隣接する窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基としては例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基（該単環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性脂環式複素環基（該縮環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピロリジノイル、ピペリジノイル、ピペラジニル、ピペラジノイル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル等が挙げられ、隣接する窒素原子と一緒に形成される芳香族複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基（該単環性芳香族複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性芳香族複素環基（該縮環性芳香族複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、より具体的にはピロリル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、カルバゾリル等が挙げられる。

#### 【0102】

隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基等が挙げられ、隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に形成される脂環式複素環基としては例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基（該単環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性脂環式複素環基（該縮環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピロリジノイル、ピペリジノイル、ピペラジニル、ピペラジノイル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル等が挙げられる。

#### 【0103】

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換低級シクロアルキル、置換低級シクロアルキルカルボニル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルケニル及び置換低級アルキニルにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、トリフルオロメチル、ビニル、スチリル、フェニルエチニル、低級シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる）、置換もしくは非置換の低級アルカノイル（該置換低級アルカノイルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはアリール等が挙げられる）、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル（該置換低級シクロアルキルカルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはアリール等が挙げられる）、置換もしくは非置換のアリール（該置換低級アリールにおける置換基

は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の脂環式複素環基(該置換脂環式複素環基における置換基は後記の置換脂環式複素環基における置換基と同義である)、置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く。なお、該置換芳香族複素環基における置換基は後記の置換芳香族複素環基における置換基と同義である)等が挙げられる。

#### 【0104】

前記置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換低級シクロアルキル、置換低級シクロアルキルカルボニル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルスルホニル、置換低級アルケニル及び置換低級アルキニルにおける置換基の定義において、ハロゲン、スチリル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル及び低級アルカノイルの低級アルキル部分、低級シクロアルキル及び低級シクロアルキルカルボニルの低級シクロアルキル部分、アリール、アリールオキシ及びアロイルのアリール部分、アラルキルオキシのアリール部分及び低級アルキレン部分、脂環式複素環基ならびに芳香族複素環基はそれぞれ前記と同義である。

#### 【0105】

置換アリール、置換アラルキル、置換アロイル、置換アリールオキシカルボニル、置換アリールスルホニル、置換脂環式複素環基、置換芳香族複素環基、置換芳香族複素環カルボニル、置換芳香族複素環オキシカルボニル、置換芳香族複素環スルホニル、置換フェニレン、置換ナフチレン、置換ヘテロアリレン及び置換脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の1つの水素原子を除いてできる2価基における置換基としては、例えば同一または異なって置換数 1~3 の、より具体的にはハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、ホルミル及びその等価体(該ホルミルの等価体としては、例えば1,3-ジオキソラン-2-イル等が挙げられる)、カルバモイル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級シクロアルキルカルボニル、アリール、アラルキル、アロイル、芳香族複素環基、置換もしくは非置換の低級アルキル[該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基(該置換脂環式複素環基における置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の低級アルキル、低級アルコキシカルボニル)等が挙げられる]、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル(該置換低級アルコキシカルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルオキシカルボニル(該置換低級シクロアルキルオキシカルボニルにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアリールオキシ(該置換アリールオキシにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ(該置換アラルキルオキシにおける置換基は、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン等が挙げられる)等が挙げられる。

#### 【0106】

置換アリール、置換アラルキル、置換アロイル、置換アリールオキシカルボニル、置換アリールスルホニル、置換脂環式複素環基、置換芳香族複素環基、置換芳香族複素環カルボニル、置換芳香族複素環オキシカルボニル、置換芳香族複素環スルホニル、置換フェニレン、置換ナフチレン、置換ヘテロアリレン及び置換脂環式複素環基の脂環式複素環上から任意の1つの水素原子を除いてできる2価基における置換基の定義において、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル及び低級アルカノイルの低級アルキル部分、低級シクロアルキルカルボニル及び低級シクロアルキルオキシカルボニルの低級シクロアルキル部分、アリール、アリールオキシ及びアロイルのアリール部分、アラルキル及びアラルキルオキシのアリール部分及び低級アルキレン部分、芳香族複素環基ならびに脂環式複素環基はそれぞれ前記と同義である。

## 【0107】

隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基ならびに隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、例えば同一または異なって置換数1~3の、より具体的にはハロゲン、カルバモイル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、低級シクロアルキルカルボニル、低級アルキルスルホニル、芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基と同義である）、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル（該置換低級シクロアルキルにおける置換基は前記置換低級シクロアルキルにおける置換基と同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基と同義である）、置換もしくは非置換のアラルキル（該置換アラルキルにおける置換基は前記置換アラルキルにおける置換基と同義である）、置換もしくは置換の脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基は前記置換脂環式複素環基における置換基と同義である）、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く。なお、該置換芳香族複素環基における置換基は前記置換芳香族複素環基における置換基と同義である）、 $-NR^{38a}R^{38b}$  [式中、 $R^{38a}$  及び  $R^{38b}$  は同一または異なって低級アルカノイル、低級アルキルスルホニル、芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は前記置換低級アルキルにおける置換基と同義である）、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル（該置換低級シクロアルキルにおける置換基は前記置換低級シクロアルキルにおける置換基と同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は前記置換アリールにおける置換基と同義である）、置換もしくは非置換のアラルキル（該置換アラルキルにおける置換基は前記置換アラルキルにおける置換基と同義である）、置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は前記置換複素環基における置換基と同義である）または置換もしくは非置換の芳香族複素環基（該置換芳香族複素環基における置換基は前記置換芳香族複素環基における置換基と同義である）を表すか、または  $R^{38a}$  と  $R^{38b}$  が隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基は前記置換複素環基における置換基と同義である）を形成する] 等が挙げられる。

## 【0108】

前記隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基ならびに隣接する炭素原子及び窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基の定義において、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル及び低級アルカノイルの低級アルキル部分、低級シクロアルキル及び低級シクロアルキルの低級シクロアルキル部分、アリール及びアラルキルのアリール部分、アラルキルの低級アルキレン部分、芳香族複素環基及び芳香族複素環カルボニルの芳香族複素環基部分、脂環式複素環基ならびに隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基は前記と同義であり、低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義である。

## 【0109】

化合物 (I)、(II)、(III) 及び (IV) の薬理上許容される塩としては、薬理上許容される金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩、酸付加塩等が挙げられる。薬理上許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬理上許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬理上許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬理上許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等のアミノ酸の付加塩が挙げられ、薬理上許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

## 【0110】

GPR4受容体の機能亢進に由来する好中球性炎症疾患としては、例えば慢性閉塞性肺疾患

(COPD)、肺気腫、慢性気管支炎、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、急性肺損傷 (ALI)、鼻炎、サルコイドーシス、間質性肺炎、肺繊維症、敗血症、関節リウマチ、ベーチェット病、シェーングレン症候群、強皮症、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、血管炎、紅斑、結膜炎、好酸球増多症、ブドウ膜炎、円形脱毛症、湿疹、扁平苔癬、水疱症、天疱瘡、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、食物アレルギー、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、全身性エリテマトーデス、橋本病、ネフローゼ症候群、重症筋無力症、I型糖尿病、好酸球性筋膜炎、高IgE血漿、ライ病、紫斑病、移植拒絶、扁平上皮がん、肺がん、嚢胞性繊維症、脳卒中、心臓及び末梢肢における再灌流障害、痛風、過敏性腸症候群等が挙げられる。

#### 【0111】

化合物 (I) 及び (II)、またはそれらの薬理的に許容される塩には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体または互変異性体のような異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体及び該異性体のいかなる比率における混合物も本発明の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤に包含される。

また、化合物 (III) 及び (IV)、またはそれらの薬理的に許容される塩には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体または互変異性体のような異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体及び該異性体のいかなる比率における混合物も本発明の二環性複素環化合物に包含される。

#### 【0112】

化合物 (I) 及び (II)、またはそれらの薬理的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤に包含される。

また、化合物 (III) 及び (IV)、またはそれらの薬理的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の二環性複素環化合物に包含される。

#### 【0113】

次に、化合物 (II) の製造法について説明する。化合物 (III) 及び (IV) は化合物 (I) の製造法と同様の方法で製造することができる。

なお、以下の製造法において、例えば化合物 (II-a)、化合物 (II-b) と記載しても該化合物は必ずしも全てが化合物 (II) の範囲に含まれるわけではない。

以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護等 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス 第三版 (Protective Groups in Organic Synthesis, the third edition)、グリーン (T.W. Greene)、ワッツ (Peter G.M. Wuts) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons Inc.) (1999年)] の手段に付すことにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

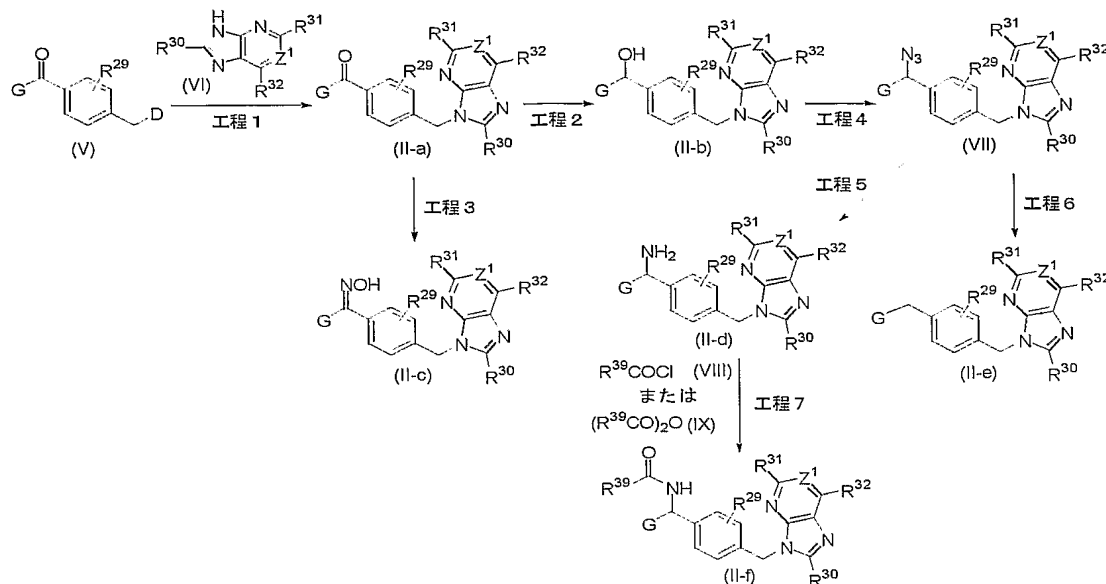
#### 【0114】

化合物 (II) は、例えば、以下の製造法1～15によって製造できる。

製造法1

#### 【0115】

## 【化 87】



## 【0116】

(式中、R<sup>39</sup>及びGは置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、Dはヨウ素原子、臭素原子または塩素原子を表わし、R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>及びZ<sup>1</sup>はそれぞれ前記と同義である）

## 工程1

化合物 (II-a) は、市販の化合物 (V) をUS5151435記載の方法またはそれに準じた方法に付すことによって合成することができる。なお、化合物 (VI) は特開平3-95181記載の方法またはそれに準じた方法によって合成することができる。

## 工程2

化合物 (II-b) は、製造法1の工程1で得られる化合物 (II-a) を溶媒中、-78~100 °Cで、2~4当量の還元剤と10 分間から24 時間、好ましくは 1~3 時間反応させることによって製造することができる。

## 【0117】

還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、ジイソプロピル水素化アルミニウムリチウム等を用いることができ、好ましくは水素化アルミニウムリチウムまたは水素化ホウ素ナトリウムを用いることができる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはメタノール、THFまたはトルエンを用いることができる。

## 工程3

化合物 (II-c) は、工程1で得られる化合物 (II-a) を溶媒中、0 °Cから使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0~80 °Cで、1当量から大過剰量の塩基存在下、1当量から大過剰量のヒドロキシルアミン塩酸塩またはN,O-ジトリメチルシリルヒドロキシルアミンと1~48時間反応させることで製造することができる。

## 【0118】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、カリウムtert-ブトキシド、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU)、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が例示され、好ましくはピリジン、水素化カリウムが挙げられる。

溶媒としては、例えばピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくは、エタノールまたはピリジンを用いることができる。

#### 工程4

工程2で得られる化合物 (II-b) を溶媒中、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0~100℃で、1当量から大過剰量の塩基存在下、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量のジフェニルリン酸アジドと1~48時間反応させることによって化合物 (VI I) を合成することができる。

#### 【0119】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウムtert-ブトキシド、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を用いることができ、好ましくはジイソプロピルエチルアミンまたはDBUを用いることができる。

溶媒としては、例えばピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、酢酸エチル、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはジクロロメタンまたはトルエンを用いることができる。

#### 工程5

工程4で得られる化合物 (VII) を溶媒中、1~5気圧の水素雰囲気下または1当量から大過剰量のギ酸、ギ酸アンモニウムもしくはヒドラジン存在下、触媒量から1当量の触媒存在下、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から120℃で、10分から48時間反応させることによって化合物 (II-d) を合成することができる。

#### 【0120】

触媒としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-アルミナ、ラネーニッケル、白金、酸化白金、リンドライ触媒、ロジウム、ニッケル、ルテニウム等を用いることができ、好ましくはリンドライ触媒を用いることができる。

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはメタノールまたはエタノールを用いることができる。

#### 工程6

工程4で得られる化合物 (VII) を溶媒中、1~5気圧の水素雰囲気下、あるいは1当量から大過剰量のギ酸、ギ酸アンモニウムもしくはヒドラジン存在下、触媒量から1当量の触媒存在下、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から120℃で10分から48時間反応させることにより化合物 (II-e) を製造することができる。

#### 【0121】

触媒としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-アルミナ、ラネーニッケル、白金、酸化白金、リンドライ触媒、ロジウム、ニッケル、ルテニウム等を用いることができ、好ましくはパラジウム-炭素、ラネーニッケルを用いることができる。

不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはメタノールまたはエタノールを用いることができる。

#### 工程7

化合物 (II-f) は、工程5で得られる化合物 (II-d) を溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の塩基存在下、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の (VIII) または (IX) と0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から120℃で10分から48時間反応させることによって合成することができる。

#### 【0122】



塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウムtert-ブトキシド、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、または酸クロリドもしくは酸無水物と反応しない塩基性官能基が担持された機能性レジン等を用いることができ、好ましくはトリエチルアミン、ピリジンまたはポリビニルピリジンを用いることができる。

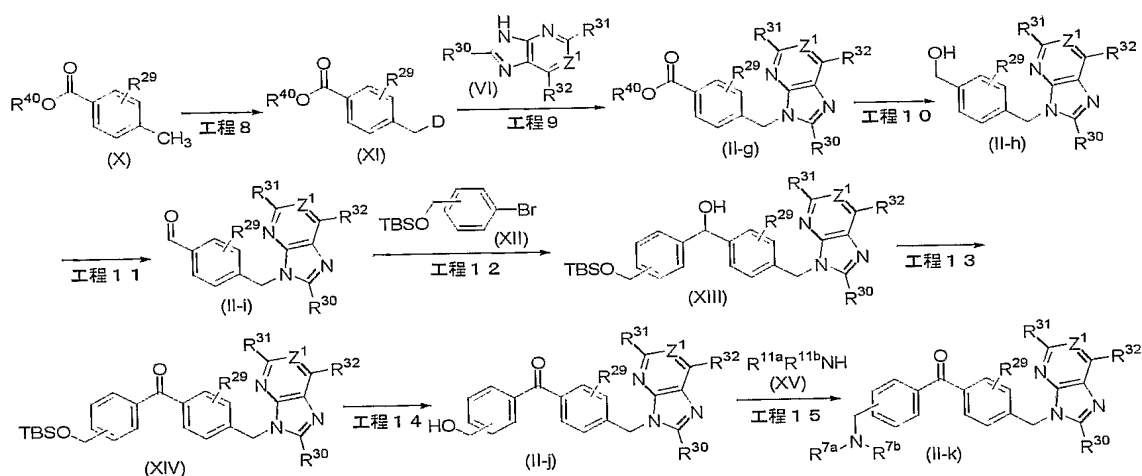
## 【0123】

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはクロロホルムまたはジクロロメタンを用いることができる。

## 製造法2

## 【0124】

## 【化88】



## 【0125】

(式中、 $R^{40}$ は低級アルキルを表わし、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、D及び $Z^1$ はそれぞれ前記と同義である)

## 工程8

化合物 (XI) は、化合物 (X) を溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量のハロゲン化剤と、必要により1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の塩基及び/または触媒量から1当量のラジカル開始剤存在下、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0~100℃で10分間から48時間反応させることによって合成することができる。

## 【0126】

ハロゲン化剤としては、例えばヨウ素、臭素、塩素、N-ヨードスクシイミド (NIS)、N-ブロモスクシイミド (NBS)、N-クロロスクシイミド (NCS)、1,2-ジヨードエタン、ブロモジメチルスルホニウムブロミド、臭化水素酸ピリジン塩-臭素錯体、臭素-キノリン錯体、テトラブチルアンモニウムブロミド、塩化チオニル、1,2-ジブロモ-1,1,2,2-テトラフルオロエタン、ピリジン-臭素錯体、塩化ヨウ素、ヨウ化ナトリウム等を用いることができ、好ましくはNBSまたはNCSを用いることができる。

## 【0127】

塩基としては、例えばジイソプロピルアミン、LDA、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムtert-ブトキシド、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、カリウム、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、アンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムを用いることができる。

## 【0128】

ラジカル開始剤としては、例えば  $\alpha, \alpha$ -アゾイソブチロニトリル、フェニルアゾトリフェニルメタン等を用いることができる。

溶媒としては、例えばTHF、ヘプタン、ペンタン、ヘキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジエチルエーテル、クロロホルム、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、四塩化炭素、あるいはそれらの混合溶媒を用いることができ、好ましくはクロロホルムまたは四塩化炭素を用いることができる。

#### 工程9

化合物 (II-g) は、工程8で得られる化合物 (XI) をUS5151435記載の方法またはそれに準じた方法に付すことによって合成することができる。

#### 工程10

化合物 (II-h) は、工程9で得られる化合物 (II-g) を製造法1の工程2と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 工程11

化合物 (II-i) は、工程10で得られる化合物 (II-h) を溶媒中、1当量から大過剰量の酸化剤と、0~100 °C、好ましくは室温で10分から24時間反応させることによって合成することができる。

#### 【0129】

酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロム酸、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム、過マンガン酸カリウム、三酸化硫黄-ピリジン、DMSO-二塩化オキザリル、オキソン等を用いることができ、好ましくは二酸化マンガンを用いることができる。

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリフルオロ酢酸、水、ピリジン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはDMFを用いることができる。

#### 工程12

化合物 (XIII) は、工程11で得られる化合物 (II-i) を溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~3当量の化合物 (XII) 及び1当量から大過剰、好ましくは1~3当量の塩基と、-100°Cから室温、好ましくは-100~0 °Cで、1分から48時間、好ましくは1分から1時間反応させることによって合成することができる。

#### 【0130】

塩基としては、例えばマグネシウム、ナトリウム、リチウム、カリウム、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム等を用いることができ、好ましくはブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムを用いることができる。

溶媒としては、例えばTHF、1,4-ジオキサン、ヘキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコール、グライム、ジグライム、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン等を用いることができ、好ましくはTHF、ジエチルエーテルまたはヘキサンを用いることができる。

#### 工程13

化合物 (XIV) は、化合物 (XIII) を工程11と同様な反応に付すことによって合成することができる。

#### 工程14

化合物 (II-j) は、工程13で得られる化合物 (XIV) を溶媒中、1~10当量、好ましくは1~3当量の脱保護剤と0~100 °C、好ましくは0 °Cから室温で、1分から24時間、好ましくは10分から2時間反応させることによって合成することができる。

#### 【0131】

脱保護剤としては、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF)、フッ化水素、フッ化水素ピリジン塩、フッ化セシウム、フッ化カリウム、三フッ化ホウ素エーテル錯体等を用いることができ、好ましくはTBAFまたはフッ化水素を用いることができる。

溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、THF、ジエチルエーテル、ジイ

ソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ジクロロメタン、水、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはTHFを用いることができる。

#### 工程15

化合物(II-k)は、工程14で得られる化合物(II-j)を溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~3当量の塩基存在下、1当量から大過剰量、好ましくは1~3当量のハロゲン化剤またはスルホニル化剤と0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0~60℃で10分から48時間、好ましくは10分から2時間反応させ、その後、1~10当量、好ましくは1当量~3当量の化合物(XV)とを、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0~60℃で10分から48時間、好ましくは10分から24時間反応させることによって製造することができる。

#### 【0132】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウムtert-ブトキシド、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を用いることができ、好ましくはピリジンまたは水素化カリウムを用いることができる。

ハロゲン化剤としては、例えばヨウ素、臭素、塩素、NIS、NBS、NCS、1,2-ジヨードエタン、プロモジメチルスルホニウムブロミド、臭化水素酸ピリジン塩-臭素錯体、臭素-キノリン錯体、テトラブチルアンモニウムブロミド、塩化チオニル、1,2-ジプロモ-1,1,2,2-テトラフルオロエタン、ピリジン-臭素錯体、塩化ヨウ素、ヨウ化ナトリウムを用いることができる。

#### 【0133】

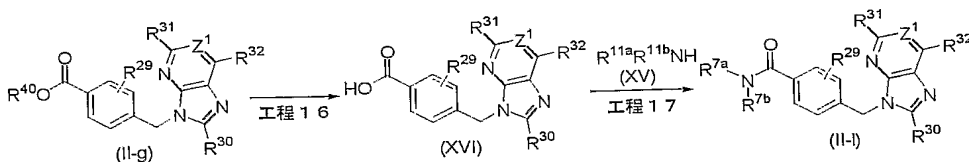
スルホニル化剤としては、例えば塩化メタンスルホン、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、塩化パラトルエンスルホン等を用いることができる。

溶媒としては、例えばピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはエタノールまたはピリジンを用いることができる。

#### 製造法3

#### 【0134】

#### 【化89】



#### 【0135】

(式中、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$ 及び $Z^1$ はそれぞれ前記と同義である)

#### 工程16

化合物(XVI)は、製造法2の工程9で得られる化合物(II-g)を溶媒中、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から100℃で、1当量から大過剰量の塩基存在下、1~48時間、好ましくは1~3時間反応させることによって合成することができる。

#### 【0136】

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド等を用いることができ、好ましくは水酸化ナトリウムを用いることができる。

溶媒としては、例えば水、THF、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、プロパノール、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、それらの混

合溶媒等を用いることができ、好ましくはTHF、メタノールまたはそれらと水の混合溶媒を用いることができる。

#### 工程17

工程16で得られる化合物 (XVI) を塩基性溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~20当量のハロゲン化剤と、-10~100℃、好ましくは室温で10分から24時間反応させることによって相当する酸ハロゲン化物を合成することができる。

##### 【0137】

塩基性溶媒としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、それらの混合溶媒等を用いるか、またはジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒にピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等を混合して用いることができ、好ましくはピリジンを用いることができる。

##### 【0138】

ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、オキサリルクロリド、オキシ塩化リンを用いることができ、好ましくは塩化チオニルを用いることができる。

次に、得られた酸ハロゲン化物を溶媒中、必要により1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の塩基存在下、1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の化合物 (XV) と、-30℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは0℃から室温で、1分から24時間、好ましくは30分から2時間反応させることによって化合物 (II-1) を合成することができる。

##### 【0139】

塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等を用いることができ、好ましくはピリジンまたはトリエチルアミンを用いることができる。

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等を用いることができる。

##### 【0140】

化合物 (II-1) の合成は、ペプチド化学で常用される手法を用いて行うこともできる。すなわち、化合物 (XVI) を溶媒中、0.5~10当量の縮合剤存在下、1~10当量の化合物 (XV) と、0~50℃で、10分から70時間反応させることによって化合物 (II-1) を合成することができる。

縮合剤としては、例えば1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド結合ポリスチレンレジン (EDCレジン) 等が挙げられる。EDCレジン は文献 [テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Letters) 34巻、48号、7685頁 (1993年)] 記載の方法で製造することができる。

##### 【0141】

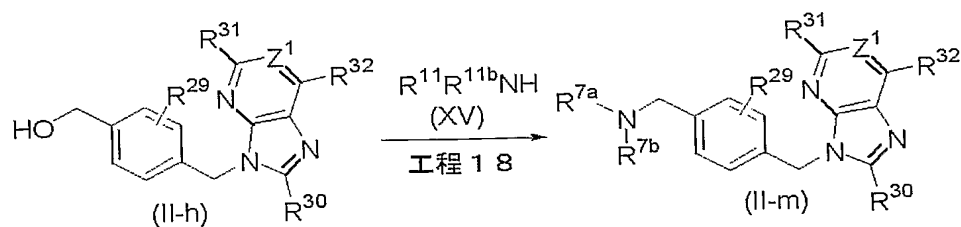
溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等を用いることができ、好ましくはDMFまたはTHF等を用いることができる。

またこの時、N-ヒドロキシこはく酸イミド、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等、好ましくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の添加剤を用いることもできる。

#### 製造法4

##### 【0142】

## 【化90】



## 【0143】

(式中、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$  及び  $Z^1$  はそれぞれ前記と同義である)

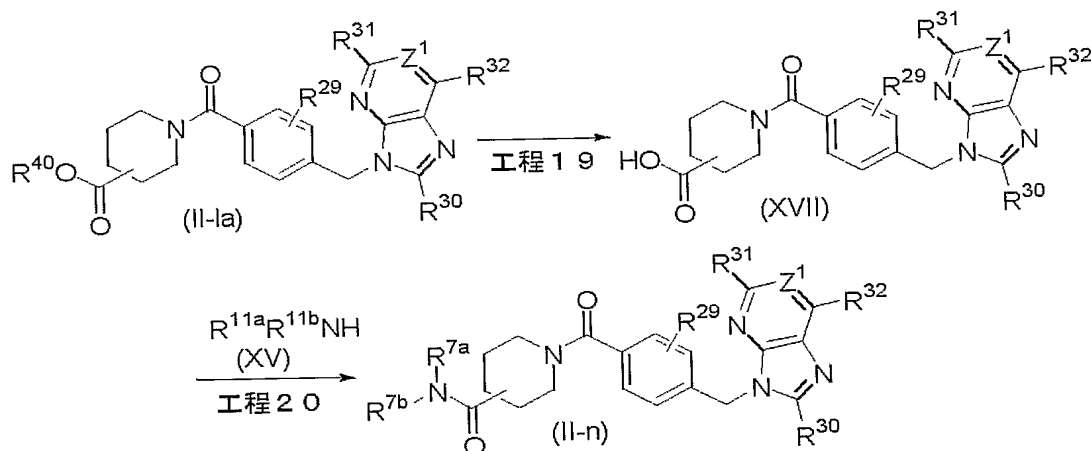
## 工程18

化合物 (II-m) は、製造法2の工程10で得られる化合物 (II-h) を製造法2の工程15と同様な反応に付すことによって合成することができる。

## 製造法5

## 【0144】

## 【化91】



## 【0145】

(式中、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$  及び  $Z^1$  はそれぞれ前記と同義である)

## 工程19

化合物 (XVII) は、製造法3の工程17で得られる化合物 (II-la) を製造法3の工程16と同様な反応に付すことによって合成することができる。

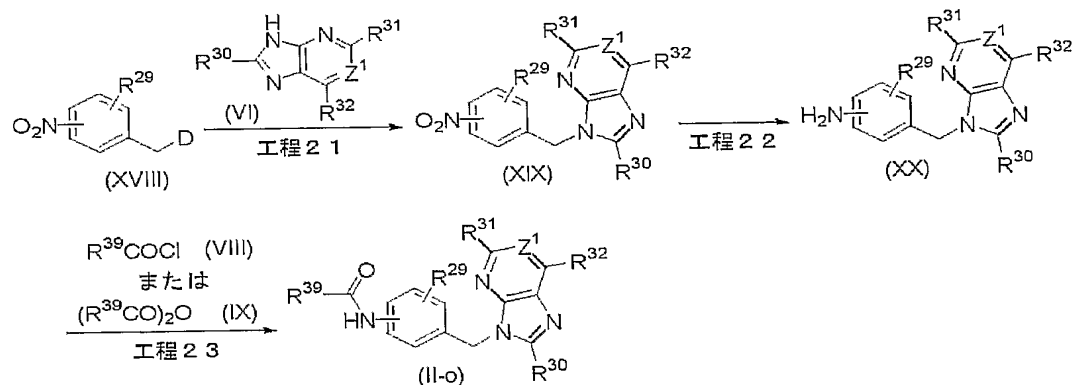
## 工程20

化合物 (II-n) は、工程19で得られる化合物 (XVII) を製造法3の工程17と同様な反応に付すことによって合成することができる。

## 製造法6

## 【0146】

## 【化 9 2】



## 【0147】

(式中、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{39}$ 、D及び $Z^1$ はそれぞれ前記と同義である)

## 工程21

化合物 (XIX) は、市販の化合物 (XVIII) をUS5151435記載の方法またはそれに準じた方法に付すことによって合成することができる。

## 工程22

化合物 (XX) は、化合物 (XIX) を溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~10 当量の還元剤存在下、必要により触媒量から大過剰の無機化合物または酸を加え、0 °Cから使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から120 °Cで、10 分間から48 時間反応させることによって合成することができる。

## 【0148】

溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはメタノールまたはエタノールを用いることができる。

還元剤としては、例えばスズ(0)、塩化スズ(II)、塩化チタン(III)、塩化クロム(II)、亜鉛、鉄、ニッケル、ヒドラジン、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等を用いることができ、好ましくは塩化スズ(II)、塩化チタン(III)、鉄を用いることができる。

## 【0149】

無機化合物としては、例えば塩化ニッケル(II)、ラネーニッケル、塩化コバルト(II)等を用いることができる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸等を用いることができ、好ましくは塩酸を用いることができる。

また、化合物 (XX) は化合物 (XIX) を製造法1の工程5と同様な反応に付すことによって合成することができる。

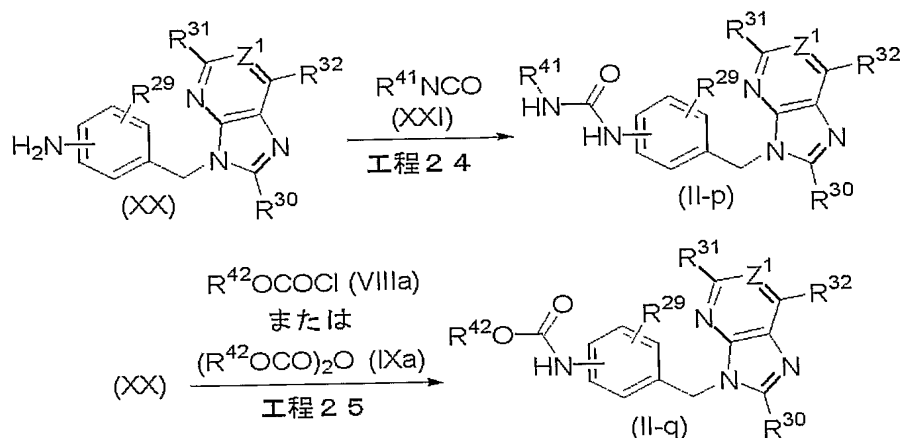
## 工程23

化合物 (II-o) は、化合物 (XX) を製造法1の工程7と同様な反応に付すことによって合成することができる。

## 製造法7

## 【0150】

## 【化 9 3】



## 【0151】

(式中、 $\text{R}^{41}$  及び  $\text{R}^{42}$  はそれぞれ前記  $\text{R}^{39}$  と同義であり、 $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ 、 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{32}$  及び  $\text{Z}^1$  はそれぞれ前記と同義である)

## 工程24

化合物 (II-p) は、溶媒中、必要により1当量から大過剰量、好ましくは1~10 当量の塩基存在下、化合物 (XX) を、1当量から大過剰量、好ましくは1~5当量の化合物 (XXI) と、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から120℃で、10分間から48時間反応させることによって合成することができる。

## 【0152】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウム tert-ブトキシド、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、あるいはイソシアネートと反応しない塩基性官能基が担持された機能性レジン等を用いることができる。

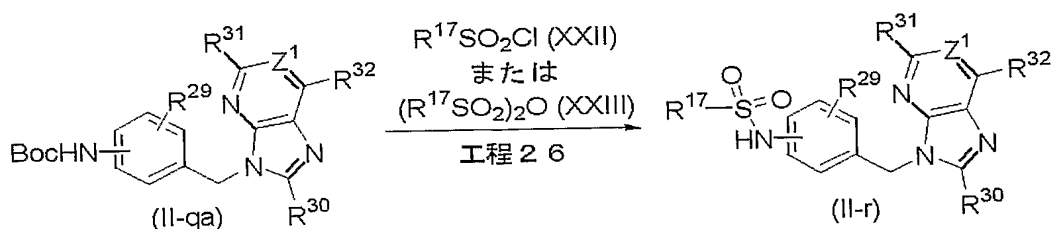
溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、酢酸エチル、ピリジン、テトラリン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはクロロホルムまたはジクロロメタンを用いることができる。

## 工程25

化合物 (II-q) は、化合物 (XX) 及び化合物 (VIIIa) または化合物 (IXa) を製造法1の工程7と同様な反応に付すことによって合成することができる。

## 製造法8

## 【化 9 4】



## 【0153】

(式中、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ 、 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{32}$  及び  $\text{Z}^1$  はそれぞれ前記と同義である)

## 工程26

化合物 (II-r) は、溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~10 当量の塩基存在下、製造法7の工程25で得られる化合物 (II-qa) を1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の化合物 (XXII) または化合物 (XXIII) と、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度

、好ましくは室温から120℃で、10分間から48時間反応させ、続いて溶媒中、大過剰量の酸と0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から120℃で、10分間から48時間反応させることによって合成することができる。

## 【0154】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、カリウムtert-ブトキシド、ピリジン、N-メチルモルホリン、炭酸カリウム、DBU、あるいは化合物(XXII)または化合物(XXIII)と反応しない塩基性官能基が担持された機能性レジン等を用いることができ、好ましくはトリエチルアミン、カリウムtert-ブトキシドまたはジイソプロピルアミノメチルポリスチレンを用いることができる。

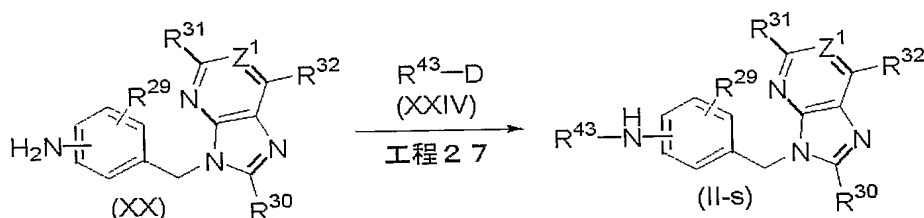
## 【0155】

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、THF、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、DMF、DMA、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトニトリル、ピリジン、テトラリン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはクロロホルムまたはジクロロメタンを用いることができる。

## 製造法9

## 【0156】

## 【化95】



## 【0157】

[式中、 $R^{43}$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基(テトラゾリルを除く)を表わし、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、D及び $Z^1$ はそれぞれ前記と同義である]

## 工程27

化合物(II-s)は、製造法6の工程22で得られる化合物(XX)及び1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の化合物(XXIV)を、溶媒中、触媒量から3当量のパラジウム化合物及び1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の塩基、さらに必要により触媒量から1当量の有機リン化合物の存在下、0℃から使用する溶媒の沸点の間の温度、好ましくは室温から140℃で10分から48時間反応させることによって合成することができる。この時、0.2~5当量、好ましくは1当量の塩化リチウム、塩化カリウム、酸化銀、酸化銅、硝酸銀、酢酸銀等の無機化合物を添加してもよい。

## 【0158】

パラジウム化合物としては、例えば塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(II)、塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)等を用いることができ、好ましくは塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を用いることができる。

## 【0159】

有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリオルトトルイルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリフリルホスフィン、2,2-ビスジフェニルホスフィノ-1,1'-ビナフチル、1,1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセン、垂リン酸トリメチル等を用いることができる、好ましくはトリ-tert-ブチルホスフィン、トリフリルホスフィンを用いることができる。



## 【0160】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、ジイソプロピルエチルアミン、LDA、N-メチルモルホリン、DBU等を用いることができる、好ましくはナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシドまたはカリウムtert-ブトキシドを用いることができる。

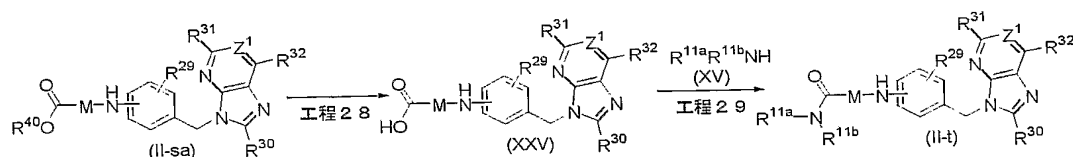
## 【0161】

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ヘキサン等を用いることができる、好ましくはTHF、DMFまたはトルエンを用いることができる。

製造法10

## 【0162】

## 【化96】



## 【0163】

[式中、Mは置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基（テトラゾリルを除く）を表し、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$ 及び $Z^1$ はそれぞれ前記と同義である]

工程28

化合物(XXV)は、製造法9の工程27で得られる化合物(II-sa)を製造法5の工程19と同様な反応に付すことによって合成することができる。

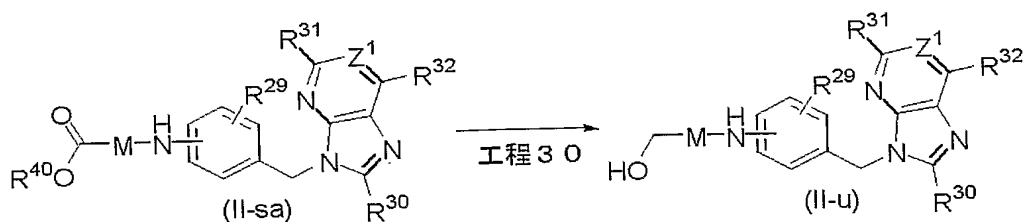
工程29

化合物(II-t)は、化合物(XXV)を製造法5の工程20と同様な反応に付すことによって合成することができる。

製造法11

## 【0164】

## 【化97】



## 【0165】

(式中、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{40}$ 、M及び $Z^1$ はそれぞれ前記と同義である)

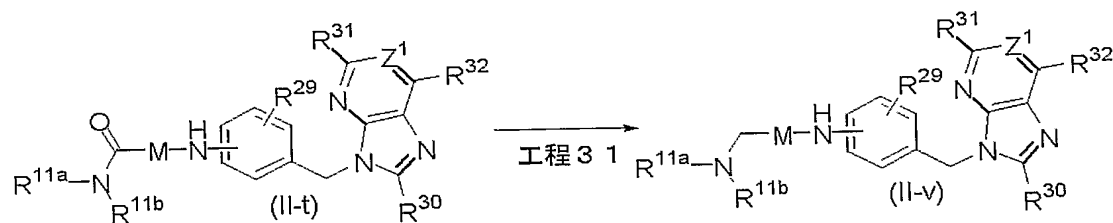
工程30

化合物(II-u)は、製造法9の工程27で得られる化合物(II-sa)を製造法1の工程2と同様な反応に付すことによって合成することができる。

製造法12

## 【0166】

## 【化98】



## 【0167】

(式中、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $M$ 及び $Z^1$ はそれぞれ前記と同義である)

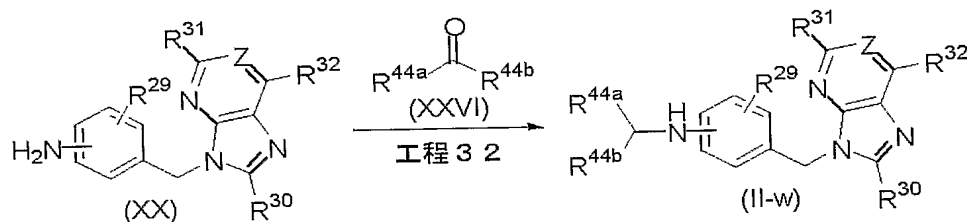
## 工程31

化合物(II-v)は、製造法10の工程29で得られる化合物(II-t)を製造法1の工程2と同様な反応に付すことによって合成することができる。

## 製造法13

## 【0168】

## 【化99】



## 【0169】

(式中、 $R^{44a}$ 及び $R^{44b}$ は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級シクロアルキルを表すか、または $R^{46a}$ と $R^{46b}$ が一緒になって置換もしくは非置換の低級シクロアルキルを形成し、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 及び $Z^1$ はそれぞれ前記と同義である)

## 工程32

化合物(II-w)は、溶媒中、1当量から大過剰量、好ましくは1~3当量の還元剤存在下、製造法6の工程22で得られる化合物(XX)及び1当量から大過剰量、好ましくは1~10当量の化合物(XXVI)を、 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 50^\circ\text{C}$ で、10分から24時間反応させることによって合成することができる。また、この反応は、必要により触媒量から大過剰量、好ましくは0.5~5当量の酸を添加してもよい。

## 【0170】

還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム等を用いることができ、好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いることができる。

酸としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、塩酸等を用いることができ、好ましくは酢酸を用いることができる。

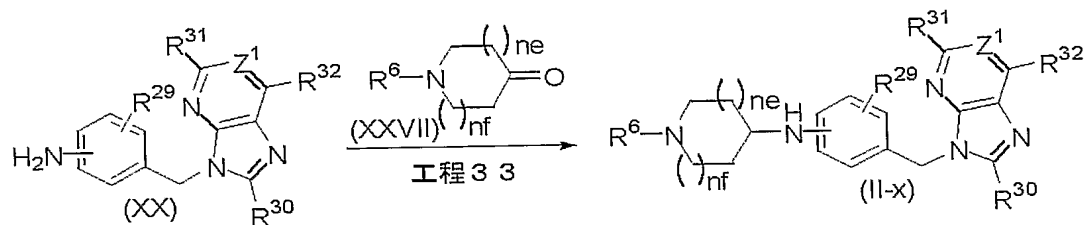
## 【0171】

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、アセトニトリル、ヘキサン、それらの混合溶媒等を用いることができ、好ましくはTHFまたはジクロロメタンを用いることができる。

## 製造法14

## 【0172】

## 【化100】



## 【0173】

(式中、ne及びnfはそれぞれ前記na及びnbと同義であり、 $R^6$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 及び $Z^1$ はそれぞれ前記と同義である)

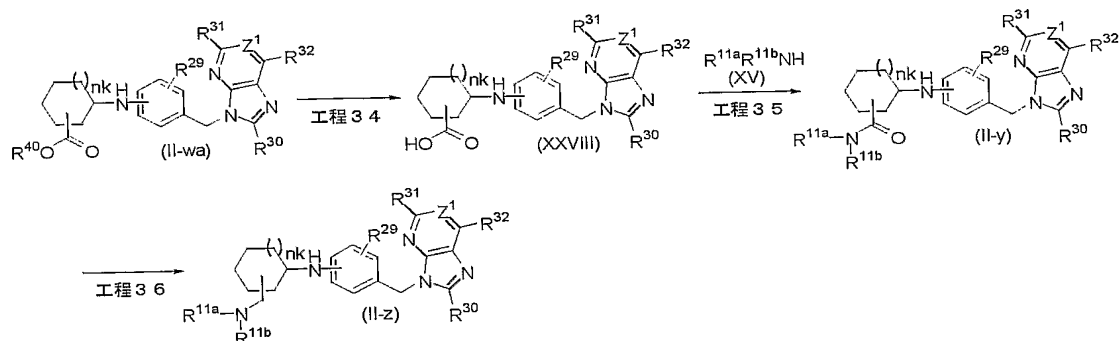
## 工程33

化合物(II-x)は、製造法6の工程22で得られる化合物(XX)及び化合物(XXVII)を製造法13の工程32と同様な反応に付すことによって合成することができる。

## 製造法15

## 【0174】

## 【化101】



## 【0175】

(式中、nkは0~3の整数を表わし、 $R^{11a}$ 、 $R^{11b}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{43}$ 及び $Z^1$ はそれぞれ前記と同義である)

## 工程34

化合物(XXVIII)は、製造法13の工程32で得られる化合物(II-wa)を製造法3の工程16と同様な反応に付すことによって合成することができる。

## 工程35

化合物(II-y)は、化合物(XXVIII)及び化合物(XV)を製造法3の工程17と同様な反応に付すことによって合成することができる。

## 工程36

化合物(II-z)は、工程35で得られる化合物(II-y)を製造法1の工程2と同様な反応に付すことによって合成することができる。

## 【0176】

上記製造法における生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせることができる。さらに一般的な並列合成法で常用される精製法、例えば、スカベンジャーレジン、イオン交換レジンをを用いて精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

## 【0177】

化合物(I)、(II)、(III)及び(IV)の塩を取得したい場合には、化合物(I)、(II)、(III)及び(IV)の塩が得られるときはそのまま精製すればよく、また化合物(I)、(II)、(III)及び(IV)が遊離の形で得られるときは、化合物(I)、(II)、(III)及び(IV)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離・精

製すればよい。

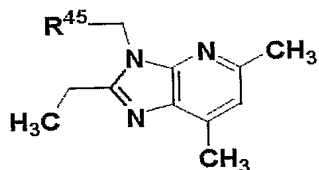
【0178】

以下、第1表(1)～(5)、第2表(1)～(3)、第3表(1)～(2)、第4表、第5表(1)～(2)、第6表、第7表に、本発明に用いられる化合物(I)、(II)、(III)及び(I V)の具体例を示すが、本発明はこれらの化合物に限定されることはない。

【0179】

【表1】

第1表(1)



化合物番号	R <sup>45</sup> —	化合物番号	R <sup>45</sup> —
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

【0180】

【表 2】

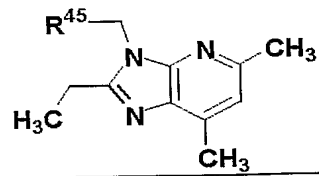
第1表(2)

化合物番号	$R^{45}$
13	
14	
15	
16	
17	
18	

【0181】

【表 3】

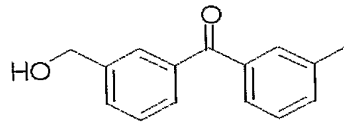
第1表(3)



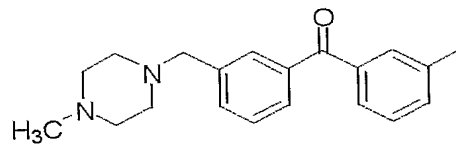
化合物番号

R<sup>45</sup>—

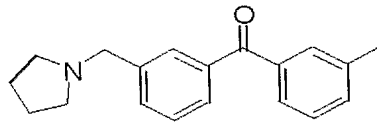
19



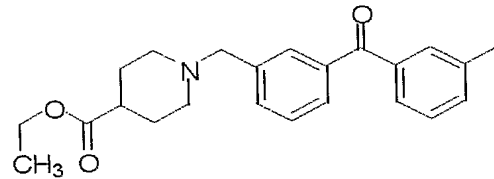
20



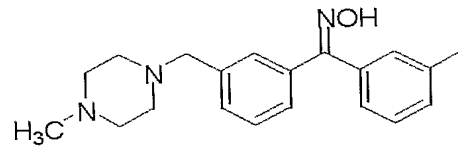
21



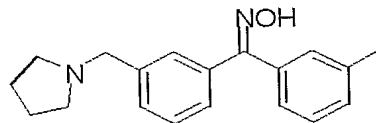
22



23



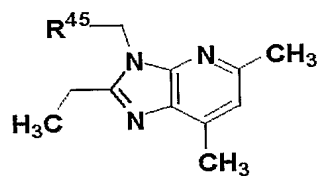
24



【0182】

【表 4】

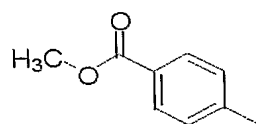
第1表(4)



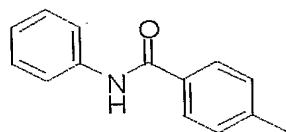
化合物番号

 $\text{R}^{45}$ 

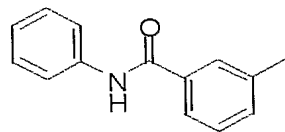
25



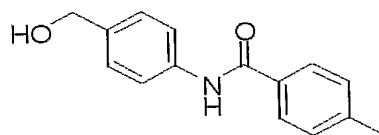
26



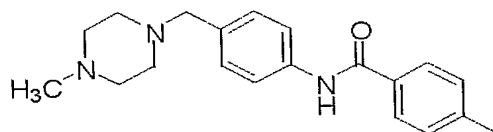
27



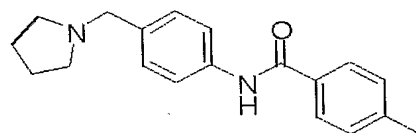
28



29



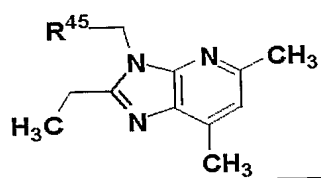
30



【0183】

【表 5】

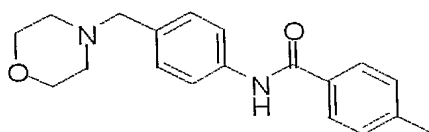
第1表(5)



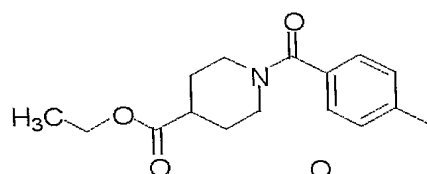
化合物番号

 $\text{R}^{45}$ 

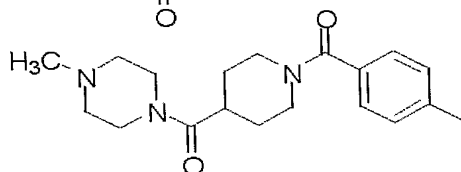
31



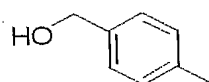
32



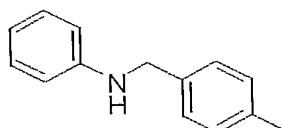
33



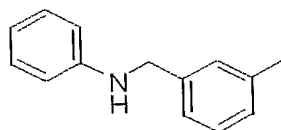
34



35



36

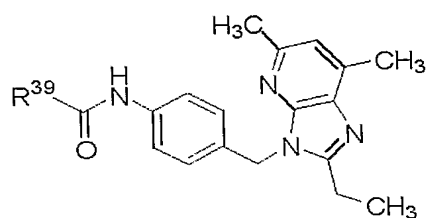


【0184】



【表 6】

第2表(1)

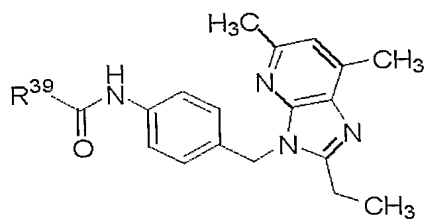


化合物 番号	$\bullet$ -R <sup>39</sup>	分析値
37		MS m/z 403 (M+H) <sup>+</sup>
38		MS m/z 419 (M+H) <sup>+</sup>
39		MS m/z 385 (M+H) <sup>+</sup>
40		MS m/z 415 (M+H) <sup>+</sup>
41		MS m/z 399 (M+H) <sup>+</sup>
42		MS m/z 415 (M+H) <sup>+</sup>
43		MS m/z 453 (M+H) <sup>+</sup>
44		MS m/z 457 (M+H) <sup>+</sup>
45		MS m/z 429 (M+H) <sup>+</sup>

【 0 1 8 5 】

【表 7】

第2表(2)

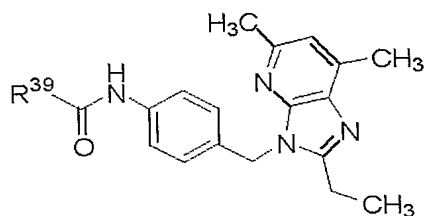


化合物 番号	$\bullet$ -R <sup>39</sup>	分析値
46	$\bullet$ -CH <sub>3</sub>	MS m/z 323 (M+H) <sup>+</sup>
47	$\bullet$ -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	MS m/z 353 (M+H) <sup>+</sup>
48	$\bullet$ -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	MS m/z 337 (M+H) <sup>+</sup>
49		MS m/z 425 (M+H) <sup>+</sup>
50		MS m/z 377 (M+H) <sup>+</sup>
51		MS m/z 405 (M+H) <sup>+</sup>
52		MS m/z 375 (M+H) <sup>+</sup>
53		MS m/z 435 (M+H) <sup>+</sup>
54		MS m/z 391 (M+H) <sup>+</sup>

【0186】

【表 8】

第2表(3)

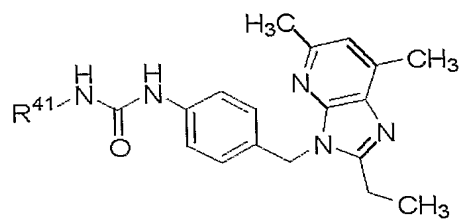


化合物 番号	●-R <sup>39</sup>	分析値
55		MS m/z 405 (M+H) <sup>+</sup>
56		MS m/z 386 (M+H) <sup>+</sup>
57		MS m/z 429 (M+H) <sup>+</sup>
58		MS m/z 349 (M+H) <sup>+</sup>
59		MS m/z 443 (M+H) <sup>+</sup>
60		MS m/z 410 (M+H) <sup>+</sup>

【0187】

【表 9】

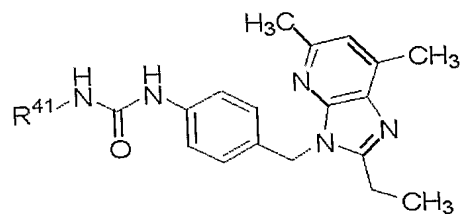
第3表(1)



化合物 番号	●R <sup>41</sup>	分析値
61		MS m/z 434 (M+H) <sup>+</sup>
62		MS m/z 400 (M+H) <sup>+</sup>
63		MS m/z 430 (M+H) <sup>+</sup>
64		MS m/z 414 (M+H) <sup>+</sup>
65		MS m/z 468 (M+H) <sup>+</sup>
66		MS m/z 425 (M+H) <sup>+</sup>
67		MS m/z 450 (M+H) <sup>+</sup>
68		MS m/z 445 (M+H) <sup>+</sup>
69		MS m/z 414 (M+H) <sup>+</sup>

【表 10】

第3表(2)

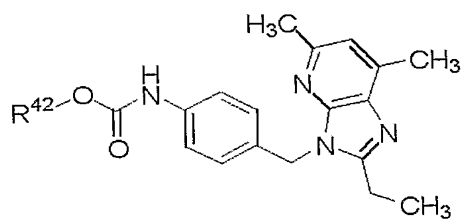


化合物 番号	•R <sup>41</sup>	分析値
70		MS m/z 352 (M+H) <sup>+</sup>
71		MS m/z 440 (M+H) <sup>+</sup>
72		MS m/z 406 (M+H) <sup>+</sup>
73		MS m/z 366 (M+H) <sup>+</sup>
74		MS m/z 408 (M+H) <sup>+</sup>
75		MS m/z 418 (M+H) <sup>+</sup>

【0189】

【表 11】

第4表

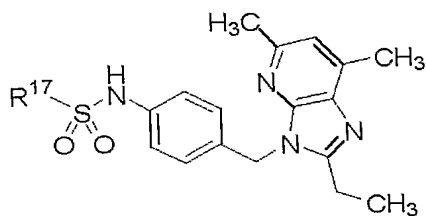


化合物 番号	●-R <sup>42</sup>	分析値
76	●-CH <sub>3</sub>	MS m/z 339 (M+H) <sup>+</sup>
77	●-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	MS m/z 353 (M+H) <sup>+</sup>
78	●-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	MS m/z 381 (M+H) <sup>+</sup>
79	●-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	MS m/z 409 (M+H) <sup>+</sup>
80	●-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	MS m/z 415 (M+H) <sup>+</sup>
81	●-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	MS m/z 381 (M+H) <sup>+</sup>

【0190】

【表 12】

第5表(1)



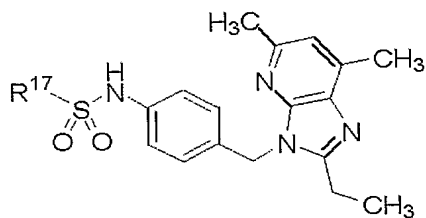
化合物 番号	●-R <sup>17</sup>	分析値
82		MS m/z 401 (M+H) <sup>+</sup>
83		MS m/z 387 (M+H) <sup>+</sup>
84		MS m/z 421 (M+H) <sup>+</sup>
85		MS m/z 451 (M+H) <sup>+</sup>
86		MS m/z 439 (M+H) <sup>+</sup>
87		MS m/z 489 (M+H) <sup>+</sup>
88		MS m/z 471 (M+H) <sup>+</sup>
89		MS m/z 466 (M+H) <sup>+</sup>
90		MS m/z 490 (M+H) <sup>+</sup>



【0191】

【表13】

第5表(2)

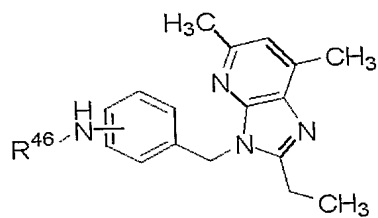


化合物 番号	●-R <sup>17</sup>	分析値
91		MS m/z 505 (M+H) <sup>+</sup>
92		MS m/z 514 (M+H) <sup>+</sup>
93		MS m/z 471 (M+H) <sup>+</sup>
94		MS m/z 463 (M+H) <sup>+</sup>
95		MS m/z 373 (M+H) <sup>+</sup>
96		MS m/z 435 (M+H) <sup>+</sup>

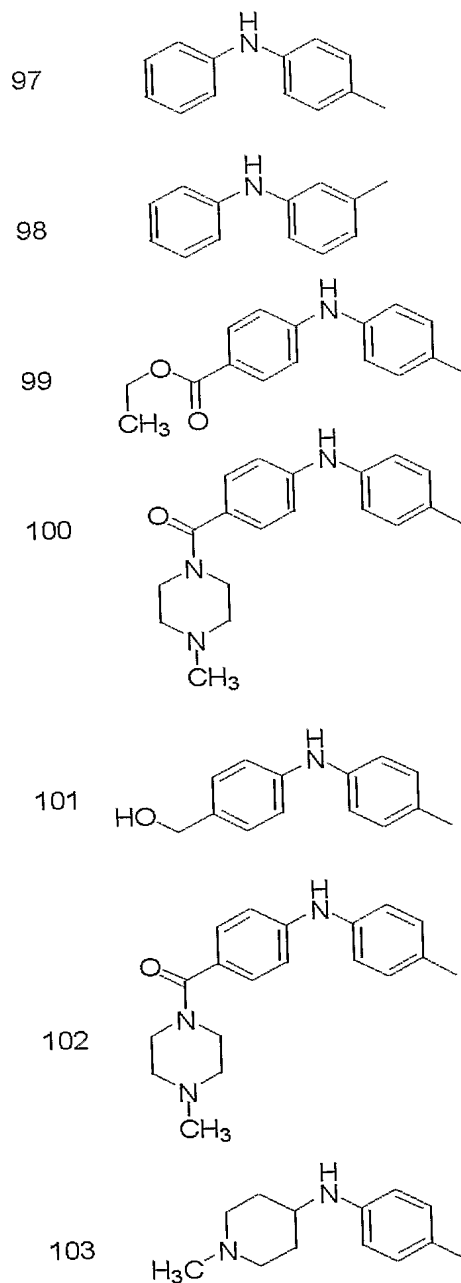
【0192】

【表 14】

第6表

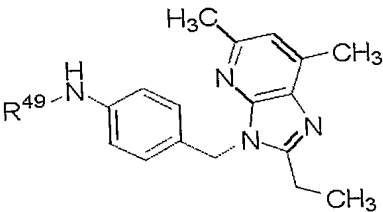
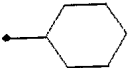
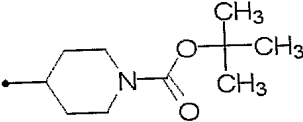
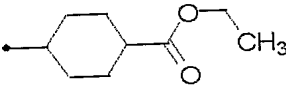
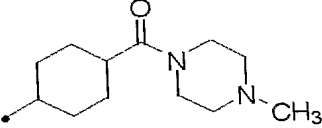
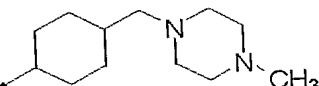


化合物  
番号



【0193】

【表 15】

第7表	
化合物 番号	●—R <sup>47</sup>
104	
105	
106	
107	
108	

## 【0194】

次に化合物 (I)、(II)、(III) または (IV) の薬理作用について試験例で説明する。

好中球性炎症疾患治療剤のスクリーニング法に用いる動物は、特に限定されないが、例えばヒトを除く哺乳類動物等が挙げられる。気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid; BALF) 中の好中球浸潤を誘発する物質としては、特に限定されないが、リソホスファチジルコリン (Lysophosphatidylcholine; LPC) 等が挙げられる。

## 試験例1: GPR4受容体拮抗作用

W003/087366記載の方法に準じて、ヒトGPR4のアッセイ細胞の構築を行った。本アッセイ細胞を用いることにより、ヒトGPR4の構成活性をレポーター (ホタル・ルシフェラーゼ) の活性で検出することができる。

## 【0195】

ヒトGPR4誘導発現プラスミドpAGal9-GPR4 (2 $\mu$ g; W003087366) 及びレポータープラスミドpACREpluc (2 $\mu$ g; W003087366) を、エレクトロポレーション法により、6 $\times 10^6$ 細胞のKJMGERS (W003087366) に共導入した。該形質転換株を8 mLのRPMI1640・ITPSG培地 [RPMI1640培地 (日水製薬社製) に、1/40量の7.5% NaHCO<sub>3</sub>、3% 200 mmol/L L-グルタミン溶液 (インビトロジェン社製)、0.5% ペニシリン・ストレプトマイシン溶液 (インビトロ

ジェン社製、5,000 units/ml ペニシリン、5,000  $\mu$ g/ml ストレプトマイシン)、10 mmol/L N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸 (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid; HEPES)、3  $\mu$ g/ml インシュリン、5  $\mu$ g/ml トランスフェリン、5 mmol/L ピルビン酸ナトリウム、125 nmol/L 亜セレン酸ナトリウム、1 mg/ml ガラクトースを添加した培地] に懸濁し、CO<sub>2</sub> インキュベーター中、37 °C で24時間培養した。培養後、ブラストサイジン S (2.0  $\mu$ g/ml)、ハイグロマイシン B (300  $\mu$ g/ml) 及びジェネティシン (500  $\mu$ g/ml) を添加し、さらに14日間培養して安定形質転換株 (GPR4 アッセイ細胞と呼ぶ) を取得した。該形質転換株を、ブラストサイジン S (2.0  $\mu$ g/ml)、ハイグロマイシン B (300  $\mu$ g/ml) 及びジェネティシン (500  $\mu$ g/ml) を含む RPMI1640・ITP SG培地で継代した。

## 【0196】

同様に、コントロールプラスミド pAGal9-nd (2  $\mu$ g; W003087366) 及びレポータープラスミド pACREpluc (2  $\mu$ g; W003087366) を KJMGER8 に共導入し、安定形質転換株 (コントロール細胞と呼ぶ) を取得した。

得られたヒト GPR4 のアッセイ細胞 (該アッセイ細胞は 17  $\beta$ -エストラジオールの刺激により GPR4 を発現する) を白色プレートに 1 ウェル当たり 10<sup>5</sup> 個播種し、反応液中 10 nmol/L になるように 17  $\beta$ -エストラジオール (17  $\beta$ -estradiol、シグマ社製) を培地で希釈したものと試験化合物 1  $\mu$ mol/L を加え、37°C、5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中で 6 時間反応させた。その後、Steady Glo Luciferase Assay System (Promega 社製) 溶液を加えて反応を停止し、トップカウント (Packard, Meriden, CT, USA) で 1 秒間の発光量を測定した。

## 【0197】

試験化合物の活性 (GPR4 拮抗作用) は、下の式に示す通り 17  $\beta$ -エストラジオール添加時と非添加時のカウント数 (count per second) をもとに算出した阻害率で表した。

## 【0198】

## 【数1】

$$\text{阻害率 (\%)} = \left\{ 1 - \left( \frac{A-B}{C-B} \right) \right\} \times 100$$

## 【0199】

式中、A、B 及び C はそれぞれ以下の意味を表す。

- A: 17  $\beta$ -エストラジオール及び試験化合物を添加時のカウント数
- B: 17  $\beta$ -エストラジオール及び試験化合物の両方とも非添加時のカウント数
- C: 17  $\beta$ -エストラジオールのみ添加時のカウント数

結果を第8表に示す。

## 【0200】

【表 16】

第 8 表

化合物番号	阻害率(%)
1	31
24	34
53	74
81	77
97	45
98	37

## 【0201】

以上の結果より、本発明の化合物 (I)、(I)、(III) 及び (IV) が、GPR4 受容体拮抗剤として有用であることが示された。

試験例 2: LPC 誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用

BALB/c マウスに 0.1% 牛血清アルブミン水溶液に溶解した 1 mg/mL LPC 溶液もしくは 0.1% 牛血清アルブミン水溶液 (陰性対照群) 0.1 mL を気管内投与して、6 時間後に肺胞洗浄を行い、回収した BALF 中の好中球浸潤を評価した。メチルセルロースを 0.5% 含む水溶液 (溶媒) に化合物 53 を懸濁し、LPC 投与 1 時間前に 100 mg/kg を経口投与した。また陽性対照群には化合物 53 懸濁液の代わりに溶媒を投与した。好中球の浸潤は、回収した BALF 中の総細胞数を自動血球数測定装置 (Celltac  $\alpha$  MEK-6158; 日本光電、東京) で測定した後、Cytospin 3 (Shandon, Inc., Pittsburgh, PA, USA) で作製し、顕微鏡下に好中球数をカウントした。細胞数は総細胞数に好中球の百分率を乗じて算出した。試験は、一群 6 匹で実施した。

## 【0202】

結果を図 1 に示す。

陰性対照群の BALF 中好中球数は、一個体あたり  $(0.25 \pm 0.05) \times 10^5$  個 (平均値  $\pm$  標準誤差) であり、陽性対照群では、 $(1.90 \pm 0.11) \times 10^5$  個と好中球数の顕著な増加が認められた。化合物 53 投与群では、好中球数一個体あたり  $(1.12 \pm 0.08) \times 10^5$  個であった。陽性対照群と比べ、化合物 53 投与群では好中球数の増加が 47% 抑制された。

試験例 3: LPC 誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用

BALB/c マウスに 0.1% 牛血清アルブミン水溶液に溶解した 1 mg/mL LPC 溶液もしくは 0.1% 牛血清アルブミン水溶液 (陰性対照群) 0.1 mL を気管内投与して、6 時間後に肺胞洗浄を行い、回収した BALF 中の好中球浸潤を評価した。メチルセルロースを 0.5% 含む水溶液 (溶媒) に化合物 81 を懸濁し、LPC 投与 1 時間前に 100 mg/kg を経口投与した。また陽性対照群には化合物 81 懸濁液の代わりに溶媒を投与した。好中球の浸潤は、回収した BALF 中の総細胞数を自動血球数測定装置 (Celltac  $\alpha$  MEK-6158; 日本光電、東京) で測定した後、塗沫標本を Cytospin 3 (Shandon, Inc., Pittsburgh, PA, USA) で作製し、顕微鏡下に好中球数をカウントした。細胞数は総細胞数に好中球の百分率を乗じて算出した。試験は、陰性対照群では 6 匹、陽性対照群では 6 匹、化合物 81 投与群では 7 匹で実施した。

## 【0203】

結果を図 2 に示す。

陰性対照群の BALF 中好中球数は、一個体あたり  $(0.25 \pm 0.05) \times 10^5$  個 (平均値  $\pm$  標準誤差) であり、陽性対照群では、 $(1.90 \pm 0.11) \times 10^5$  個と好中球数の顕著な増加が認められた。化合物 81 投与群では、好中球数一個体あたり  $(1.21 \pm 0.12) \times 10^5$  個であった。陽性対照群と比べ、化合物 81 投与群では好中球数の増加が 42% 抑制された。

## 【0204】

本発明に関わる医薬製剤は、活性成分として化合物 (I)、(II)、(III) もしくは (

IV)、またはそれらの薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

#### 【0205】

化合物 (I)、(II)、(III) もしくは (IV)、またはそれらの薬理学的に許容される塩は、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の剤形に調製して経口的に、または注射剤等の剤形に調製して静脈内等の非経口的に投与することができる。

使用する担体としては、例えば白糖、ゼラチン、ラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、繊維素グルコール酸カルシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン酸エステル、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール等が挙げられる。

#### 【0206】

化合物 (I)、(II)、(III) もしくは (IV)、またはそれらの薬理学的に許容される塩の投与量及び投与回数は、患者の年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人1人あたり、1回につき0.1~100 mgの範囲で、1日1回から数回経口または非経口投与される。

以下に、参考例及び実施例により、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0207】

参考例及び実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$  NMR) は、特に指示がない限りは270 MHzで測定されたものである。また $^1\text{H}$  NMRにおいて化合物及び測定条件によっては交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、brは巾広いシグナルを意味する。質量分析は、大気圧化学イオン化法 (APCI) またはエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) を用い、これらのイオン化法を用いて質量分析を行った結果はそれぞれAPCI-MSまたはESI-MSとして記載した。

参考例1: 1-[4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル]ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物P1)

化合物16 (0.180 g, 0.334 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加えて室温にて3.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、水を加え、続いて1 mol/L 塩酸を加えてpHを7付近に調整した。クロロホルムにて2回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で濃縮した。エタノール-ジエチルエーテルより結晶化させることにより化合物P1 (0.115 g, 収率68%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  511  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.90-2.17 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.35-2.38 (m, 3H), 2.83 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.01-3.05 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.33 (brdd,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.67-7.70 (m, 3H).

参考例2: 1-[4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]ヒドロキシイミノメチル]ベンジル]ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物P2)

化合物18 (0.195 g, 0.352 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加えて室温にて3.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、水を加え、続いて1 mol/L 塩酸を加えてpHを7付近に調整した。析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルにて洗浄することにより化合物P2 (0.0500 g, 収率27%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  526  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.62-1.83 (m, 6H), 2.21-2.25 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.74-2.89 (m, 2H), 2.76 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H)

, 3.39 (s, 0.65H), 3.42 (s, 0.35), 5.43 (s, 0.35H), 5.49 (s, 0.65H), 6.91 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.17-7.43 (m, 8H), 11.3 (s, 1H).

参考例3: 1-[3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル]ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物P3)

化合物22 (0.160 g, 0.297 mmol) を用い、参考例1と同様の方法により化合物P3 (0.0580 g, 収率38%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  511  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.97-2.09 (m, 4H), 2.41-2.58 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.88-3.06 (m, 2H), 2.83 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.18-7.36 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H).

参考例4: 3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)安息香酸 (化合物P4)

化合物12 (1.14 g, 3.53 mmol) を用い、参考例1と同様の方法により化合物P4 (1.04 g, 収率95%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  310  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.76 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H).

参考例5: 4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)安息香酸 (化合物P5)

化合物25 (0.720 g, 2.23 mmol) をエタノール (14 mL) に溶解し、3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (7 mL) を加えて90 °Cにて3.5時間攪拌した。減圧下で反応液を濃縮した後、水を加えて希釈し、さらに1 mol/L 塩酸を加えてpHを5~6付近に調整した。析出した結晶を濾取し、水で洗浄することにより化合物P5 (0.625 g, 収率91%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  310  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).

参考例6: 1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸 (化合物P6)

化合物32 (2.88 g, 6.42 mmol) を用い、参考例4と同様の方法により化合物P6 (2.39 g, 収率89%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  421  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.07 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H).

参考例7: 3-(4-アミノベンジル)-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物P7)

#### 工程1

2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (US5424432) (3.50 g, 20.0 mmol) をDMF (67 mL) に溶解し、水酸化リチウム1水和物 (1.26 g, 30.0 mmol) を加えて室温で20分間攪拌した後に、p-ニトロベンジルブロミド (4.31g, 20.0 mmol) をゆっくりと加え、そのまま室温で30分間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、水 (130 mL) を加え、沈殿した結晶を濾取して水で洗浄し、減圧下で乾燥させ2-エチル-5,7-ジメチル-3-(4-ニトロベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (4.91 g, 15.8 mmol, 収率79.1%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  311  $[M + H]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 8.16 (m, 1H).

## 工程2

工程1で得られた2-エチル-5,7-ジメチル-3-(4-ニトロベンジル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (4.81 g, 15.5 mmol) をメタノール (155 mL) に溶解し、パラジウム/炭素 (10%, wet, 1.65 g, 1.55 mmol) 及びギ酸アンモニウム (9.77 g, 155 mmol) を加えて、室温で40分間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加えて析出した結晶を濾取し、水で洗浄した。得られた粗結晶に酢酸エチル-ヘキサン (2:3) 混合溶媒を加え、還流下1時間攪拌し、室温に冷却して析出した結晶を濾取して化合物P7 (3.53 g, 12.6 mmol, 収率81.2%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  281  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.76 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.52 (brs, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.56 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (m, 2H).

参考例8: 3-(3-アミノベンジル)-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物P8)

p-ニトロベンジルブロミドの代わりにm-ニトロベンジルブロミドを用い、参考例7と同様に方法によって化合物P8を得た (収率65%)。

APCI-MS:  $m/z$  281  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.59 (brs, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.33 (m, 1H), 6.53 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H).

参考例9: 4-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ}安息香酸 (化合物P9)

化合物99 (0.393 g, 0.917 mmol) をエタノール (7.5 mL) に懸濁し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 mL) を加えて60 °Cで7時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に1 mol/L塩酸を加えてpHを約5に調整した。析出物を濾取し、水で洗浄し減圧下で乾燥させた。粗結晶をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶し化合物P9 (0.340 g, 0.849 mmol, 収率93%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  401  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.51 (6H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.80 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 7.11 (brs, 4H), 7.74 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 12.30 (s, 1H).

参考例10: 4-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ}シクロヘキサンカルボン酸 (化合物P10)

化合物106 (1.18 g, 2.72 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、減圧下で濃縮し、1 mol/L塩酸でpHを6に調節した後、塩化ナトリウムを加え、クロロホルムで5回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮し化合物P10 (1.11 g, 2.72 mmol, 収率100%) をジアステレオマーの混合物 (混合比: 7:3) として得た。

APCI-MS:  $m/z$  407  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.03-1.26 (m, 4H), 1.34-2.40 (m, 8H), 2.50 (6H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.07 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.38 (m, 3/10H), 5.46 (m, 7/10H), 6.48 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.91 (m, 2H).

## 【実施例1】

### 【0208】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾフェノン (化合物1)



市販の4-ブロモメチルベンゾフェノン (5.00 g, 18.2 mmol) をDMF (100 mL) に溶解し、2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン (3.82 g, 21.8 mmol) 及び水酸化リチウム1水和物 (0.920 g, 21.9 mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) で精製し、続いてエタノールから再結晶させることにより化合物1 (5.33 g, 収率79%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  370  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.55 (dt,  $J = 1.1, 7.3$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 1.1, 6.8$  Hz, 1H).

#### 【実施例 2】

##### 【0209】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドロール (化合物2)

化合物1 (2.27 g, 6.14 mmol) をエタノール (50 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.465 g, 12.3 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にアセトンを加えてさらに30分間攪拌し、その後減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、この溶液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=40:1) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテル-ヘキサン中でトリチュレーションさせることにより化合物2 (2.10 g, 収率92%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  372  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.72 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.78 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.23-7.34 (m, 7H).

#### 【実施例 3】

##### 【0210】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾフェノンオキシム (化合物3)

化合物1 (0.300 g, 0.812 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミン1塩酸塩 (0.113 g, 1.63 mmol) 及びピリジン (0.145 mL, 1.79 mmol) を加え、60 °C にて3.5時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、有機層を水、0.5 mol/L塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶させることにより化合物3 (0.213 g, 収率68%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  385  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2.25H), 1.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 0.75H), 2.58 (s, 2.25H), 2.61 (s, 0.75H), 2.63 (s, 2.25H), 2.65 (s, 0.75H), 2.76 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1.5H), 2.84 (q,  $J = 7.6$  Hz, 0.5H), 5.47 (s, 1.5H), 5.53 (s, 0.5H), 6.89 (s, 0.75H), 6.92 (s, 0.25H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1.5H), 7.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 0.5H), 7.27-7.45 (m, 7H), 9.64 (brs, 0.25H), 9.87 (brs, 0.75H).

#### 【実施例 4】

##### 【0211】

3-(4-ベンジルベンジル)-2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン (化合物4)

工程1

化合物2 (0.600 g, 1.61 mmol) をトルエン (15 mL) に溶解し、ジフェニルホスホリルアジド (0.696 mL, 3.23 mmol) 及びDBU (0.483 mL, 3.22 mmol) を加え、60 °C にて4時間攪拌した。反応液をトルエンにて希釈し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。有機

層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1:1）にて精製することにより[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.590 g, 収率92%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  397  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.75 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 7H).

#### 工程2

工程1で得られた[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.580 g, 1.46 mmol) をエタノール (30 mL) に溶解し、フラスコ内をアルゴンガスにて置換した。10% パラジウム炭素 (50% wet, 0.311 g) を加え、水素ガス雰囲気下で6時間攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、エタノールにて洗浄した。ろ液を合わせて減圧下で濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンより結晶化させることにより化合物4 (0.510 g, 収率94%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  356  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.01-7.29 (m, 9H).

#### 【実施例5】

##### 【0212】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドリルアミン (化合物5)

実施例4の工程1で得られた[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.450 g, 1.13 mmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、フラスコ内をアルゴンガスにて置換した。リンドラ触媒 (0.240 g) を加え、水素ガス雰囲気下で2.5時間攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、エタノールにて洗浄した。ろ液を合わせて減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝40:1）にて精製し、化合物5 (0.510 g, 定量的収率) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  371  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.15-7.32 (m, 7H).

#### 【実施例6】

##### 【0213】

N-アセチル-4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドリルアミン (化合物6)

化合物5 (0.255 g, 0.688 mmol) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、0 °Cにてトリエチルアミン (0.240 mL, 2.21 mmol) 及び塩化アセチル (0.980 mL, 1.38 mmol) を加え、室温にて5.5時間攪拌した。反応液に水を加えて過剰の試薬を分解した後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝60:1）にて精製し、続いてジエチルエーテルより結晶化させることにより化合物6 (0.191 g, 収率67%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  413  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.17 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.03-7.31 (m, 9H).

#### 【実施例7】

##### 【0214】

3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾフェノン (化合物7)

工程1

市販の3-メチルベンゾフェノン (4.00 g, 20.4 mmol) を四塩化炭素 (100 mL) に溶解し、N-ブromoこはく酸イミド (4.71 g, 26.5 mmol) 及びアゾビスイソブチロニトリル (1.00 g, 6.09 mmol) を加え、75 °C にて6.5時間攪拌した。反応液を冷却した後、析出物をろ別し、ろ液を合わせて減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:20) にて精製し3-ブromoメチルベンゾフェノン (4.31 g, 収率77%) を得た。

工程2

4-ブromoメチルベンゾフェノンの代わりに工程1で得られた3-ブromoメチルベンゾフェノン (2.00 g, 7.26 mmol) を用い、実施例1と同様の方法にて化合物7 (1.91 g, 収率71%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  370  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.78 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.27 (brdd,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.50-7.70 (m, 4H).

【実施例8】

【0215】

3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドロール (化合物8)

化合物1の代わりに化合物7 (1.50 g, 4.06 mmol) を用い、実施例2と同様の方法により化合物8 (1.05 g, 収率85%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  372  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.72 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.77 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (brdd,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 8H).

【実施例9】

【0216】

3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾフェノンオキシム (化合物9)

化合物1の代わりに化合物7 (0.370 g, 1.00 mmol) を用い、実施例3と同様の方法により化合物9 (0.271 g, 収率70%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  385  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.59 (s, 1.5H), 2.60 (s, 1.5H), 2.74 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 7.02 (s, 0.5H), 7.03 (s, 0.5H), 7.22-7.43 (m, 9H).

【実施例10】

【0217】

3-(2-エチル-5,7-ジメチル-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドリルアミン (化合物10)

工程1

化合物2の代わりに化合物8 (0.900 g, 2.42 mmol) を用い、実施例4の工程1と同様の方法により[3-(2-エチル-5,7-ジメチル-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.830 g, 収率86%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  397  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.73 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.64 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 8H).

工程2

[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジドの代わりに工程1で得られた[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]フェニルメチルアジド (0.650 g, 1.64 mmol) を用い、実施例5と同様の方法により化合物10 (0.560 g, 収率93%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  371  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.72 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.89 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 7.13-7.29 (m, 8H).

#### 【実施例 11】

##### 【0218】

N-アセチル-3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズヒドリルアミン (化合物11)

化合物5の代わりに化合物10 (0.300 g, 0.810 mmol) を用い、実施例6と同様の方法により化合物11 (0.212 g, 収率63%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  413  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.73 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.09 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.18 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.09-7.32 (m, 7H).

#### 【実施例 12】

##### 【0219】

3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)安息香酸メチル (化合物12)

4-ブロモメチルベンゾフェノンの代わりに市販の3-ブロモメチル安息香酸メチル (3.00 g, 13.1 mmol) を用い、実施例1と同様の方法にて化合物12 (2.99 g, 収率71%) を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.75 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.23 (brdd,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H).

#### 【実施例 13】

##### 【0220】

3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンジルアルコール (化合物13)

化合物12 (2.64 g, 8.16 mmol) をトルエン (40 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、0℃にて、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 mol/L トルエン溶液, 24.5 mL) を加え、0℃にて1.5時間攪拌した。飽和(+)-酒石酸ナトリウムカリウム4水和物水溶液を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルにて希釈し、30分間激しく攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=5:1) にて精製することにより、化合物13 (2.32 g, 収率90%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  296  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.71 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.93 (brs, 1H), 4.59 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H).

#### 【実施例 14】

##### 【0221】

4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルアルコール (化合物14)

#### 工程1

市販の4-ブロモベンジルアルコール (4.00 g, 21.5 mmol) をDMF (100 mL) に溶解し、

塩化tert-ブチルジメチルシラン (4.86 g, 32.2 mmol) 及びイミダゾール (2.20 g, 32.3 mmol) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮させた後、残渣を酢酸エチルに溶解した。この溶液を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:80) にて精製し4-プロモベンジルオキシ-tert-ブチルジメチルシラン (5.52 g, 収率85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.11 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 4.70 (s, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H).

#### 工程2

化合物13 (2.08 g, 7.04 mmol) をクロロホルム (100 mL) に溶解し、二酸化マンガン (9.20 g, 0.106 mol) を加え、室温にて終夜攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ液を合わせて減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:1) にて精製し、3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズアルデヒド (2.04 g, 定量的収率) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.71 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.31 (brdd,  $J = 1.3, 7.7$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.71 (brdd,  $J = 1.3, 7.5$  Hz, 1H), 9.88 (s, 1H).

#### 工程3

工程1で得られた4-プロモベンジルオキシ-tert-ブチルジメチルシラン (1.23 g, 4.08 mmol) をTHF (30 mL) に溶解し、フラスコ内をアルゴンガスにて置換した。反応液を-78℃に冷却した後、1.57 mol/L n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (2.60 mL, 4.09 mmol) を加えてそのまま5分間攪拌した。工程2で得られた3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンズアルデヒド (0.800 g, 2.72 mmol) のTHF (5 mL) 溶液を15分間かけて滴下し、その後-78℃にて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた後、酢酸エチルにて反応液を希釈した。有機層を分離し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:2) にて精製することにより[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル][3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]メタノール (0.923 g, 収率66%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  516  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.68 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.66 (brs, 1H), 4.71 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.13-7.29 (m, 7H).

#### 工程4

工程3で得られた[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル][3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]メタノール (0.923 g, 1.78 mmol) をクロロホルム (20 mL) に溶解し、二酸化マンガン (3.11 g, 35.8 mmol) を加えて終夜攪拌した。不溶物をセライトを通してろ別し、ろ液を合わせて減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) にて精製することにより[4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルオキシ}-tert-ブチルジメチルシラン (0.898 g, 収率98%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  514  $[\text{M} + \text{H}]^+$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.14 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.82 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.29 (brdd,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.39 (brt,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.66-7.74 (m, 4H).

## 工程5

工程4で得られた 4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルオキシ}-tert-ブチルジメチルシラン (0.898 g, 1.75 mmol) を THF (15 mL) に溶解し、1.0 mol/L TBAF-THF 溶液 (5.24 mL, 5.24 mmol) を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1) にて精製し、次いでエタノールより結晶化させることにより化合物14 (0.579 g, 収率83%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  400  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.28 (brd,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.65 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H).

## 【実施例15】

## 【0222】

4-[4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル]-1-メチルピペラジン (化合物15)

化合物14 (0.250 g, 0.625 mmol) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、0 °C にてトリエチルアミン (0.131 mL, 0.939 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.730 mL, 0.943 mmol) を加えて、0 °C にて1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (0.208 mL, 1.87 mmol) 及びトリエチルアミン (0.870 mL, 0.623 mmol) を加え室温にて終夜攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) にて精製することにより化合物15 (0.0900 g, 収率30%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  482  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.46-2.60 (m, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.22 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.25 (brdd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.64-7.67 (m, 4H).

## 【実施例16】

## 【0223】

1-[4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (化合物16)

1-メチルピペラジンの代わりにイソニベコチン酸エチルエステル (0.621 mL, 4.03 mmol) を用い、実施例15と同様の方法により化合物14 (0.322 g, 0.806 mmol) から化合物16 (0.414 g, 収率95%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  539  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.71-2.15 (m, 6H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.79-2.86 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.25 (brdd,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.65-7.70 (m, 4H).

## 【実施例17】

## 【0224】

4-[4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]ヒドロキシイミノメチル]ベンジル]-1-メチルピペラジン (化合物17)

化合物1の代わりに化合物15 (0.0800 g, 0.166 mmol) を用い、実施例3と同様の方法に

より化合物17 (0.0549 g, 収率67%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  497  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1.5H), 1.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1.5H), 2.29 (s, 1.5H), 2.32 (s, 1.5H), 2.54 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.60 (s, 3H), 2.17-2.63 (m, 8H), 2.76 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.82 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.86 (s, 0.5H), 6.87 (s, 0.5H), 6.86 (brd,  $J = 7.5$  Hz, 0.5H), 7.09 (brd,  $J = 7.5$  Hz, 0.5H), 7.17 (t,  $J = 7.7$  Hz, 0.5H), 7.21-7.37 (m, 6.5H).

【実施例 18】

【0225】

1- [4- {3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}ヒドロキシイミノメチル}ベンジル] ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (化合物18)

化合物1の代わりに化合物16 (0.270 g, 0.501 mmol) を用い、実施例3と同様の方法により化合物18 (0.243 g, 収率88%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  554  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18-1.30 (m, 6H), 1.75-2.17 (m, 6H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.55 (s, 1.5H), 2.57 (s, 1.5H), 2.60 (s, 1.5H), 2.61 (s, 1.5H), 2.76 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.81-2.92 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.94 (brd,  $J = 7.4$  Hz, 0.5H), 7.10 (brdd,  $J = 7.4$  Hz, 0.5H), 7.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 0.5H), 7.22-7.42 (m, 6.5H), 10.1 (s, 0.5H), 10.4 (s, 0.5H).

【実施例 19】

【0226】

3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルアルコール (化合物19)

工程1

4-ブロモベンジルアルコールの代わりに市販の3-ブロモベンジルアルコール (3.24 g, 17.4 mmol) を用い、実施例14の工程1と同様の方法により(3-ブロモベンジルオキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (5.23 g, 収率100%) を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.15 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 4.74 (s, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.27 (dt,  $J = 1.4, 7.7$  Hz, 1H), 7.41 (dt,  $J = 1.4, 7.7$  Hz, 1H), 7.51 (s, 1H).

工程2

(4-ブロモベンジルオキシ)-tert-ブチルジメチルシランの代わりに工程1で得られた(3-ブロモベンジルオキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (2.71 g, 8.99 mmol) を用い、実施例14の工程3と同様の方法により[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル][3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]メタノール (1.95 g, 収率74%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  516  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.07 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.67 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.87 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.13-7.28 (m, 7H).

工程3

[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル][3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]メタノールの代わりに工程2で得られた[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)フェニル][3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]メタノール (1.95 g, 3.78 mmol) を用い、実施例14の工程4と同様の方法により3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルオキシ-tert-ブチルジメチルシラン (1.88 g, 収率97%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  514  $[M + H]^+$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.27 (brd,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.57 (brd,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.59 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.65 (brd,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H).

#### 工程4

4-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルオキシ-tert-ブチルジメチルシランの代わりに工程3で得られた3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジルオキシ-tert-ブチルジメチルシラン (1.88 g, 3.65 mmol) を用い、実施例14の工程5と同様の方法により化合物19 (1.18 g, 収率81%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  400  $[M + H]^+$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.78 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.35-7.44 (m, 4H), 7.54-7.61 (m, 3H), 7.72 (dt,  $J = 1.7, 7.3$  Hz, 1H).

#### 【実施例 20】

##### 【0227】

4-{3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル}-1-メチルピペラジン (化合物20)

化合物14の代わりに化合物19 (0.200 g, 0.5501 mmol) を用い、実施例15と同様の方法により化合物20 (0.189 g, 収率78%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  482  $[M + H]^+$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.27 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.26-2.50 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.76 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.24 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.48 (brd,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.51 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.61 (brd,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.65 (s, 2H).

#### 【実施例 21】

##### 【0228】

1-{3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル}ピロリジン (化合物21)

化合物14の代わりに化合物19 (0.200 g, 0.501 mmol) を、また1-メチルピペラジンの代わりにピロリジン (0.125 mL, 1.50 mmol) を用い、実施例15と同様の方法により化合物21 (0.184 g, 収率82%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  453  $[M + H]^+$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.72-1.77 (m, 4H), 2.48-2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.25 (brd,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.67 (s, 1H).

#### 【実施例 22】

##### 【0229】

1-{3-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ベンジル}ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (化合物22)

化合物14の代わりに化合物19 (0.300 g, 0.751 mmol) を用い、実施例16と同様の方法により化合物22 (0.311 g, 収率77%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  539  $[M + H]^+$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.62-1.85 (m, 4H), 1.99 (dt,  $J = 2.3, 11.2$  Hz, 2H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.48 (s, 3H),



2.56 (s, 3H), 2.75 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.71-2.80 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.06 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.25 (brd,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.56-7.65 (m, 3H).

**【実施例 23】****【0230】**

4-[3-{[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]ヒドロキシイミノメチル}ベンジル]-1-メチルピペラジン (化合物23)

化合物1の代わりに化合物20 (0.180 g, 0.373 mmol) を用い、実施例3と同様の方法により化合物23 (0.185 g, 収率86%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  497  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1.5H), 1.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1.5H), 1.20 (s, 1.5H), 2.21 (s, 1.5H), 2.33-2.57 (m, 8H), 2.45 (s, 1.5H), 2.48 (s, 1.5H), 2.55 (s, 3H), 2.67 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.73 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 6.78 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.5H), 6.90-7.29 (m, 7.5H), 7.57 (s, 0.5H).

**【実施例 24】****【0231】**

1-[3-{[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル]ヒドロキシイミノメチル}ベンジル]ピロリジン (化合物24)

化合物1の代わりに化合物21 (0.115 g, 0.254 mmol) を用い、実施例3と同様の方法により化合物24 (0.103 g, 収率87%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  468  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1.5H), 1.19 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1.5H), 1.92 (brs, 4H), 2.44 (s, 1.5H), 2.47 (s, 1.5H), 2.51 (s, 3H), 2.68 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.72 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.97 (brs, 4H), 3.93 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.90 (brd,  $J = 6.9$  Hz, 0.5H), 7.02-7.36 (m, 6H), 7.48 (s, 0.5H), 7.60 (brs, 1H).

**【実施例 25】****【0232】**

4-(2-エチル-5,7-ジメチル-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)安息香酸メチル (化合物25)

4-ブロモメチルベンゾフェノンの代わりに市販の4-ブロモメチル安息香酸メチル (1.00 g, 4.36 mmol) を用い、実施例1と同様の方法により化合物25 (0.720 g, 収率51%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  324  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.74 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.14 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).

**【実施例 26】****【0233】**

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-N-フェニルベンズアミド (化合物26)

化合物P5 (0.200 g, 0.646 mmol) を塩化メチレン (6.5 mL) に溶解し、アニリン (0.17 mL, 1.28 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.248 g, 1.29 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (0.0873 g, 0.646 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希釈し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をエタノールより結晶化させることにより化合物26 (0.161 g, 収率65%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  385  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.72 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 8.24 (brs, 1H).

【実施例 27】

【0234】

3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-N-フェニルベンズアミド (化合物27)

化合物P5の代わりに化合物P4 (0.300 g, 0.970 mmol) を用い、実施例26と同様の方法により化合物27 (0.265 g, 収率71%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  385  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.79 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.15 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.24 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.83 (s, 1H).

【実施例 28】

【0235】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-N-(4-ヒドロキシメチルフェニル)ベンズアミド (化合物28)

アニリンの代わりに4-アミノベンジルアルコール (1.60 g, 12.9 mmol) を用い、実施例26と同様の方法により化合物P5 (2.00 g, 6.46 mmol) から化合物28 (1.78 g, 収率66%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  415  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.73 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.05 (s, 1H).

【実施例 29】

【0236】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-N-[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物29)

化合物14の代わりに化合物28 (0.300 g, 0.724 mmol) を用い、実施例15と同様の方法により化合物29 (0.154 g, 収率43%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  497  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.25 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.43 (brs, 8H), 2.55 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.71 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.10 (s, 1H).

【実施例 30】

【0237】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-N-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物30)

化合物14の代わりに化合物28 (0.350 g, 0.844 mmol) を、また1-メチルピペラジンの代わりにピロリジン (0.290 mL, 3.38 mmol) を用い、実施例15と同様の方法により化合物30 (0.205 g, 収率52%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  468  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.79-1.85 (m, 4H), 2.54-2.57 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.75 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.57 (s, 2H).

d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H).

### 【実施例 31】

#### 【0238】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)-N-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物31)

化合物14の代わりに化合物28 (0.350 g, 0.844 mmol) を、また1-メチルピペラジンの代わりにモルホリン (0.300 mL, 3.38 mmol) を用い、実施例15と同様の方法により化合物31 (0.252 g, 収率62%) を得た。

ESI-MS: m/z 484 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.41-2.44 (m 4H), 2.58 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.74 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.67-3.71 (m, 4H), 5.49 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H).

### 【実施例 32】

#### 【0239】

1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (化合物32)

アニリンの代わりにイソニペコチン酸エチルエステル (2.00 mL, 12.9 mmol) を用い、実施例26と同様の方法により化合物P5 (2.00 g, 6.46 mmol) から化合物32 (2.88 g, 収率99%) を得た。

ESI-MS: m/z 449 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.71 (brs, 6H), 2.55 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.76 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.01 (brt, J = 12.1 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

### 【実施例 33】

#### 【0240】

1-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾイル]ピペリジン-(4-メチルピペラジン)カルボキサミド

化合物P6 (0.200 g, 0.476 mmol) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、1-メチルピペラジン (0.110 mL, 0.970 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.185 g, 0.970 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (0.0780 g, 0.580 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液にクロロホルムを加えて希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、減圧下で濃縮した。ジイソプロピルエーテルより結晶化させることにより化合物33 (0.199 g, 収率83%) を得た。

ESI-MS: m/z 503 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.28 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.74-1.77 (m, 4H), 2.00 (brs, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.36 (brs, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.74 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.90 (brs, 2H), 3.49 (m 2H), 5.44 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H).

### 【実施例 34】

#### 【0241】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンジルアルコール (化合物34)

化合物25 (2.00 g, 6.18 mmol) を用い、実施例13と同様の方法により化合物34 (1.52 g, 86%) を得た。

ESI-MS: m/z 296 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.41 (brs, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.73 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.89 (s, 1H),

7.06 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).

【実施例 35】

【0242】

N-[4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンジル]アニリン (化合物35)

化合物34 (0.300 g, 1.01 mmol) を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、0 °C にてトリエチルアミン (0.284 mL, 2.03 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.118 mL, 1.52 mmol) を加え、0 °C にて1.5時間攪拌した。水を加えて過剰の試薬を分解し、クロロホルムにて希釈後、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で濃縮した。次いで得られた残渣を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.283 mL, 2.03 mmol) 及びアニリン (0.277 mL, 3.04 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。クロロホルムにて希釈した後、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3) にて精製し、次いでジイソプロピルエーテルより結晶化させることにより化合物35 (0.149 g, 収率40%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  371  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.77 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.01 (brs, 1H), 4.28 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.59 (dd,  $J = 1.0, 7.6$  Hz, 2H), 6.70 (dt,  $J = 1.0, 7.3$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.15 (dt,  $J = 1.3, 7.3$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H).

【実施例 36】

【0243】

N-[3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンジル]アニリン (化合物36)

化合物13 (0.180 g, 0.609 mmol) を用い、実施例35と同様の方法により化合物36 (0.040 g, 収率18%) を得た。

ESI-MS:  $m/z$  371  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.75 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 6.60 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.72 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.13-7.28 (m, 5H).

【実施例 37】

【0244】

化合物37~化合物60の合成

化合物P7 (0.0084 g, 0.030 mmol) をクロロホルム (0.30 mL) に溶解し、 $R^{39}COCl$  (式中、 $R^{39}$ は前記と同義である) のクロロホルム溶液 (1.0 mol/L, 0.050 mL) 及びポリビニルピリジン (2%共重合、0.029 g、アルドリッチ社製) を加え、室温で3時間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応液にクロロホルム (0.30 mL) 及びトリス(2-アミノエチル)アミンポリスチレン (1%ジビニルベンゼン共重合体、約3.40 mmol/g、0.044 g、ノババイオケム社製) を加え、室温で終夜攪拌した。混合物中のレジンを濾別し、溶媒を留去した。残渣をクロマトグラフィー (酢酸エチル:クロロホルム=1:4) で精製し、化合物37~化合物60を得た。

化合物の構造と分析値 (APCI-MS) は第2表 (1) ~ (3) に記した。

【実施例 38】

【0245】

化合物61~化合物75の合成

化合物P7 (0.0084 g, 0.030 mmol) をクロロホルム (0.30 mL) に溶解し、 $R^{41}NCO$  (式中、 $R^{41}$ はそれぞれ前記と同義である) のクロロホルム溶液 (1.0 mol/L, 0.060 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応液にクロロホルム (0.60 mL) 及びトリス(2-アミノエチル)アミンポリスチレン (1%ジビニルベンゼン共重合体、約3.40 mmol/g、0.044 g、ノババイオケム社製) を加え、室温で終

夜撈拌した。混合物中のレジンを濾別し、溶媒を留去した。残渣にクロロホルム (0.90 mL)、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド (0.094 g) 及びモルホリノメチルポリスチレン (2%ジビニルベンゼン共重合体、約3.20 mmol/g、0.042 g、フルカ社製) を加え、室温で終夜撈拌した。反応混合物中のレジンを濾別し、溶媒を留去した。残渣をイオン交換クロマトグラフィー (ボンデシルSCX、バリアン社製、2 mol/Lアンモニアーメタノール溶液で溶出) で精製し、化合物61~化合物75を得た。

## 【0246】

化合物の構造と分析値 (APCI-MS) は第3表 (1) ~ (2) に記した。

## 【実施例39】

## 【0247】

化合物76~化合物80の合成

化合物P7 (0.084 g, 0.036 mmol) をクロロホルム (0.40 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.014 mL, 0.100 mmol) 及び $R^{42}OCOC1$  (式中、 $R^{42}$ はそれぞれ前記と同義である) のクロロホルム溶液 (1.0 mol/L, 0.070 mL) を加え、室温で終夜撈拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応液にクロロホルム (0.70 mL) 及びトリス (2-アミノエチル) アミンポリスチレン (1%ジビニルベンゼン共重合体、約3.40 mmol/g、0.088 g、ノババイオケム社製) を加え、室温で終夜撈拌した。混合物中のレジンを濾別し、溶媒を留去した。残渣にクロロホルム (0.90 mL)、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド (0.045 g) 及びモルホリノメチルポリスチレン (2%ジビニルベンゼン共重合体、約3.20 mmol/g、0.042 g、フルカ社製) を加え、室温で終夜撈拌した。反応混合物中のレジンを濾別し、溶媒を留去した。残渣をプレパラティブ薄層クロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム=1:20) で精製し、化合物76~化合物80を得た。

## 【0248】

化合物の構造と分析値 (APCI-MS) は第4表に記した。

## 【実施例40】

## 【0249】

4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルカルバミン酸tert-ブチルエステル (化合物81)

化合物P7 (0.206 g, 0.735 mmol) をTHF (7.0 mL) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (0.192 g, 0.882 mmol) を加えて加熱還流下、終夜撈拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルーヘキサン混合溶媒から再結晶し、化合物81 (0.281 g, 0.735 mmol, 100%) を得た。

APCI-MS分析値は第4表に記した。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.29 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.77 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.43 (br s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.05 (brd,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (brd,  $J$  = 8.7 Hz, 2H).

## 【実施例41】

## 【0250】

化合物82~化合物96の合成

化合物81 (0.011 g, 0.030 mmol) をTHF (0.40 mL) に溶解し、カリウムtert-ブトキシド (1 mol/L, 0.10 mL) 及び $R^{26}SO_2Cl$  (式中、 $R^{26}$ は前記と同義である) (0.060 mmol) を加え、室温で終夜撈拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、溶媒を留去し、残渣に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (0.40 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.10 mL) を加えて室温で3時間撈拌した。溶媒を留去し、飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣にクロロホルム (0.80 mL)、ベンゾイルクロリドポリマーバウンド (0.045 g) 及びモルホリノメチルポリスチレン (2%ジビニルベンゼン共重合体、約3.20 mmol/g、0.042 g、フルカ社製) を加え、室温で終夜撈拌した。反応混合物中のレジンを濾別し、溶媒を留去した。残渣をイオ

ン交換クロマトグラフィー（ボンデシルSCX、バリアン社製、2 mol/Lアンモニア－メタノール溶液で溶出）で精製し、化合物82～化合物96を得た。

#### 【0251】

化合物の構造と分析値（APCI-MS）は第5表（1）～（2）に記した。

#### 【実施例42】

##### 【0252】

{3-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}フェニルアミン（化合物97）

化合物P7 (0.100 g, 0.357 mmol) をトルエン (7.1 mL) に溶解し、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (0.059 g, 0.107 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.016 g, 0.0179 mmol) 及びナトリウムtert-ブトキシド (0.0411 g, 0.428 mmol) を加え、ヨウ化ベンゼン (0.0600 mL, 0.536 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下100 °Cで2.5時間撹拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝50：50）で精製した。得られた固体を酢酸エチル－ヘキサンから再結晶し、化合物97 (0.017 g, 0.0477 mmol, 収率13%) を得た。

APCI-MS: m/z 357 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.70 (brs, 1H), 6.65 (brd, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (brs, 1H), 6.87-7.00 (m, 5H), 7.12-7.25 (m, 3H).

#### 【実施例43】

##### 【0253】

{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル}フェニルアミン（化合物98）

化合物P8を用い、実施例42と同様の方法により化合物98を得た（収率30%）。

APCI-MS: m/z 357 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.70 (brs, 1H), 6.88-7.05 (m, 8H), 7.20-7.27 (m, 2H).

#### 【実施例44】

##### 【0254】

4-{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ}安息香酸エチルエステル（化合物99）

化合物P7 (1.00 g, 3.57 mmol) をトルエン (36 mL) に溶解し、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (0.396 g, 0.714 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II) (0.292 g, 0.357 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド (0.515 g, 5.36 mmol) を加え、反応混合物を脱気し、p-ブromo安息香酸エチルエステル (0.699 mL, 4.28 mmol) を加えてアルゴン雰囲気下80 °Cで1.5時間撹拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応液に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（35～75%酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた固体をエタノール－ジイソプロピルエーテルから再結晶し、化合物99 (1.01 g, 2.36 mmol, 収率66%) を得た。

APCI-MS: m/z 429 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.04 (brs, 1H), 6.88-6.97 (m, 3H), 7.03-7.13 (m, 4H), 7.88-7.93 (m, 2H).

#### 【実施例45】

##### 【0255】

{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル} {4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル} アミン

(化合物100)

化合物P9 (0.259 g, 0.647 mmol) をTHF-DMF (3:1) 混合溶媒 (8.0 mL) に溶解し、N-メチルピペラジン (0.108 mL, 0.970 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.248 g, 1.29 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.099 g, 0.647 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水及び飽和重曹水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから再結晶し化合物100 (0.262 g, 0.543 mmol, 収率84%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  483  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.41 (brs, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.64 (brs, 4H), 5.40 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.95-7.08 (m, 6H), 7.29-7.34 (m, 2H).

【実施例 4 6】

【0 2 5 6】

{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル} {4-(ヒドロキシメチル)フェニル} アミン (化合物101)

化合物99 (0.453 mg, 1.06 mmol) をTHF (10 mL) に溶解し、水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液 (1 mmol/L, 4.2 mL, 4.2 mmol) を加えて室温で10分間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、ロッシェル塩水溶液とクロロホルムを加え、室温で4時間攪拌した後にクロロホルムで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をエタノールから再結晶し、化合物101 (0.384 g, 0.994 mmol, 収率94%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  387  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.60 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.93-7.08 (m, 6H), 7.22-7.26 (m, 2H).

【実施例 4 7】

【0 2 5 7】

{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル} {4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル} アミン 2フマル酸塩 (化合物102)

水素化リチウムアルミニウム (0.044 g, 1.16 mmol) をTHF (5.0 mL) に懸濁し、0 °C で塩化アルミニウム (0.0773 g, 0.580 mmol) のTHF (7.0 mL) 溶液を加え、そのまま10分間攪拌した。その後、化合物100 (0.140 g, 0.290 mmol) のTHF (6.0 mL) 溶液をゆっくりと加え、0 °C で15分間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をTHFに溶解し、フマル酸 (74 mg, 0.58 mmol) のTHF (2 mL) 溶液を加えた。析出した沈殿を濾過し、THF及び酢酸エチルで順次洗浄して化合物102 (0.173 g, 0.247 mmol, 収率85%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  469  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.51 (10H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.61 (brs, 4H), 2.79 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.59 (s, 4H), 6.93-7.14 (m, 9H), 8.15 (s, 1H).

【実施例 4 8】

【0 2 5 8】

{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル} (1-メチルピペラジン-4-イル)アミン (化合物103)

化合物P7 (0.200 g, 0.713 mmol) をジクロロエタン (3.0 mL) に懸濁し、酢酸 (0.50

mL)、1-メチル-4-ピペリドン (0.175 mL, 1.43 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (0.303 g, 1.43 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をエタノールージイソプロピルエーテルから再結晶し、化合物103 (0.192 g, 0.509 mmol, 収率71%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  378  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.37-1.52 (m, 2H), 1.96-2.13 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75-2.84 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 3.50 (brd,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

#### 【実施例 49】

##### 【0259】

N- {4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル} シクロヘキシルアミン (化合物104)

1-メチル-4-ピペリドンの代わりにシクロヘキサノンを用い、実施例48と同様の方法により化合物P7から化合物104を得た (収率83%)。

APCI-MS:  $m/z$  363  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.02-1.41 (m, 8H), 1.59-1.77 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

#### 【実施例 50】

##### 【0260】

4- {4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ} ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (化合物105)

1-メチル-4-ピペリドンの代わりに4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを用い、実施例48と同様の方法により化合物P7から化合物105を得た (収率91%)。

APCI-MS:  $m/z$  464  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.23-1.34 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.99 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75-2.94 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.49 (brd,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

#### 【実施例 51】

##### 【0261】

4- {4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニルアミノ} シクロヘキサノールカルボン酸エチルエステル (化合物106)

化合物P7 (0.713 g, 2.54 mmol) をジクロロエタン (10 mL) に懸濁し、酢酸 (1.0 mL)、4-オキソシクロヘキサノールカルボン酸エチル (0.811 mL, 5.09 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (1.62 g, 7.63 mmol) を加え、室温で20分間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70% 酢酸エチル/ヘキサン) で生成し、化合物106 (1.10 g, 2.54 mmol, 100%) をジアステレオマーの混合物 (混合比=7:3) として得た。

APCI-MS:  $m/z$  435  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.10 (m, 7/10H), 1.20-1.36 (m, 7+3/10H), 1.42-2.50 (m, 9H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.19 (m, 3/7H), 3.42 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.13 (m, 2+7/10H), 5.32 (s, 2H), 6.47 (brd,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H).

#### 【実施例 52】

##### 【0262】



{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル} {4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル} アミン (化合物107)

化合物P10 (1.15 g, 2.83 mmol) を THF-DMF (5:1) 混合溶媒 (17 mL) に溶解し、N-メチルピペラジン (0.470 mL, 4.24 mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.813 g, 4.24 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.433 g, 2.83 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水及び飽和重曹水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: トリエチルアミン: クロロホルム = 2.5:2.5:95) で精製した。低極性の画分の濃縮残渣をジエチルエーテルに溶解し、シュウ酸を加え、生成した結晶を濾取しジエチルエーテルで洗浄して化合物107の一方のジアステレオマー (化合物107a) のシュウ酸塩 (0.518 g, 0.895 mmol, 収率32%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  489  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.50-1.77 (m, 6H), 2.50 (6H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.61 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.90 (brs, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.64 (brs, 4H), 5.24 (s, 2H), 6.53 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.92 (s, 1H).

また高極性の画分の濃縮残渣をエタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、化合物107のもう一方のジアステレオマー (化合物107b) (0.105 g, 0.215 mmol, 収率7.6%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  489  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.14 (m, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.24 (m, 4H), 2.50 (7H, DMSOのピークとオーバーラップ), 2.78 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.07 (brs, 1H), 3.44 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 5.39 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.92 (s, 1H).

### 【実施例 53】

#### 【0263】

{4-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イルメチル)フェニル} {4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)シクロヘキシル} アミン (化合物108)

化合物107aのシュウ酸塩 (0.200 g, 0.346 mmol) を飽和重曹水に懸濁し、クロロホルムで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下で濃縮した。残渣を THF (2.5 mL) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (0.105 g, 2.76 mmol) 及び塩化アルミニウム (0.092 g, 0.691 mmol) の THF (8 mL) 溶液に加えて、0 °C で15分間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下で濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し、化合物108の一方のジアステレオマー (0.125 g, 0.263 mmol, 収率76%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  475  $[M + H]^+$

$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.27 (m, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.55-1.72 (m, 7H), 2.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.37-2.47 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.70 (brs, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

また、化合物107b (0.057 g, 0.117 mmol) を THF (1.1 mL) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (0.0178 g, 0.468 mmol) 及び塩化アルミニウム (0.031 g, 0.234 mmol) の THF (3.0 mL) 溶液に加えて、0 °C で15分間攪拌した。反応の終結を薄層クロマトグラフィーで確認した後、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化し、化合物108のもう一方のジアステレオマー (0.0426 mg, 0.0897

mmol, 収率77%) を得た。

APCI-MS:  $m/z$  475  $[M + H]^+$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.95-1.06 (m, 4H), 1.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.14 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.43 (brs, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.46 (brs, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.46 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H).

【図面の簡単な説明】

【 0 2 6 4 】

【図 1】 化合物53のLPC誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用を示す図である。

【図 2】 化合物81のLPC誘発気道内好中球浸潤に対する抑制作用を示す図である。

【符号の説明】

【 0 2 6 5 】

### :  $p < 0.0001$  (陽性対照群の陰性対照群対比; Aspin-welch test)

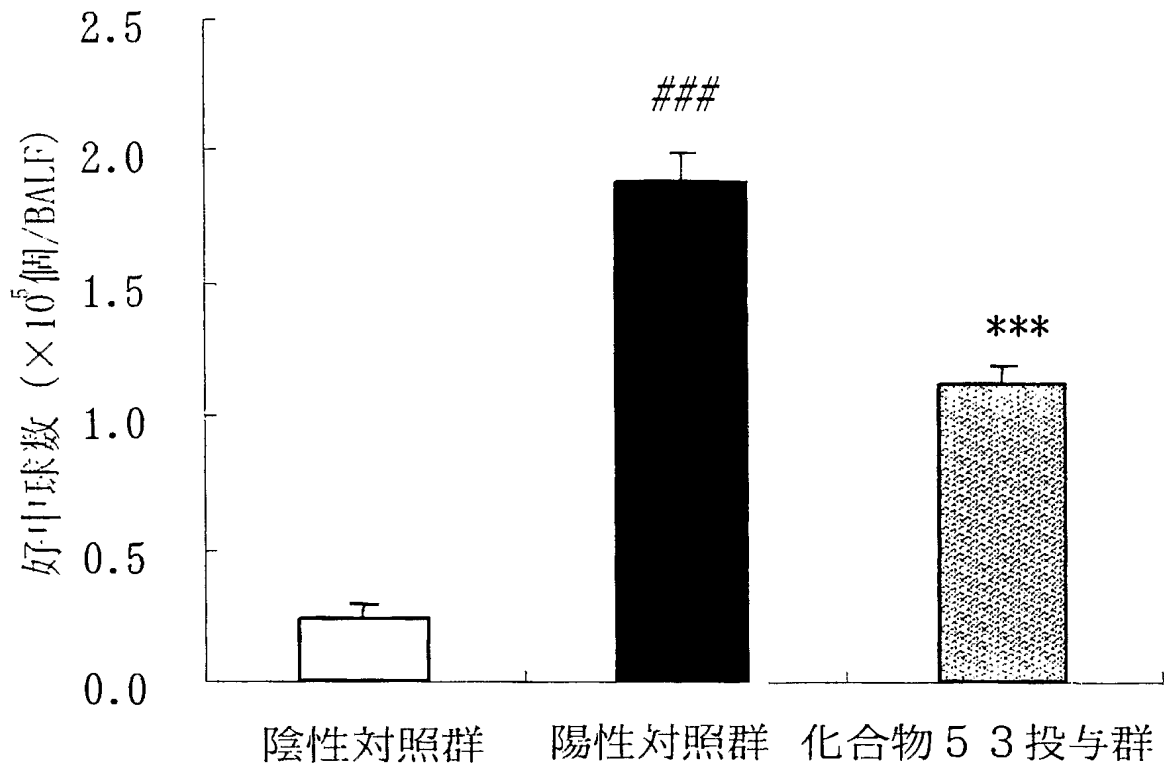
\*\*\* :  $p = 0.0005$  (化合物53投与群の陽性対照群対比; Student' s t-test)

×× :  $p < 0.0001$  (陽性対照群の陰性対照群対比; Aspin-welch test)

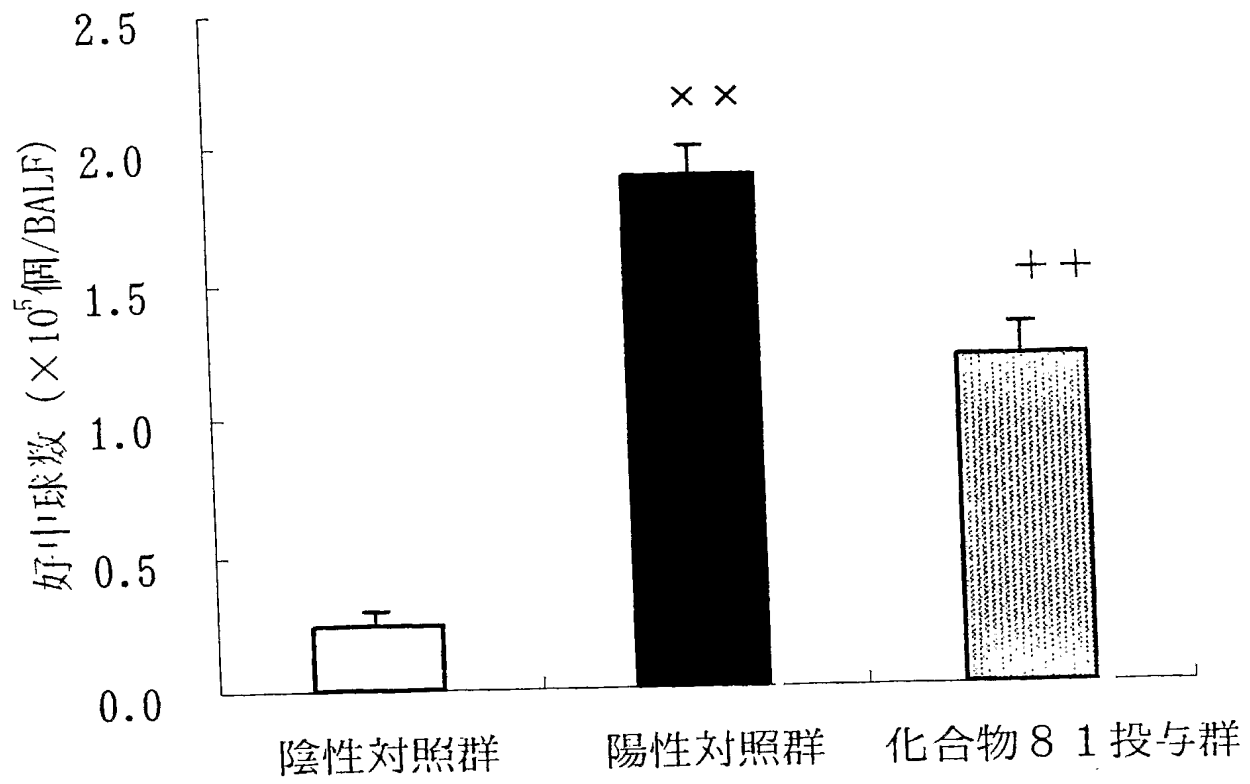
++ :  $p = 0.0024$  (化合物81投与群の陽性対照群対比; Student' s t-test)

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



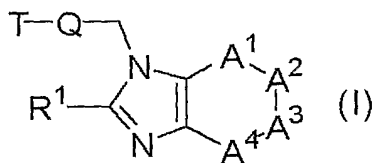
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤等を提供すること。

【解決手段】 式 (I)

【化 102】



(式中、 $R^1$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表し、 $A^1-A^2-A^3-A^4$ は $N=CR^3-CR^4=CR^5$ 等を表し、 $Q$ は置換もしくは非置換のフェニレン等を表し、 $T$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアロイル等を表す) で表される二環性複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する好中球性炎症疾患の予防及び／または治療剤等を提供する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 5 0 9 3 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 0 2 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号

氏 名

協和醗酵工業株式会社